

# REVISTA DE LA O.F.I.L.

VOL. 14 - Nº2 - 2004

## Editorial

El proceso de convergencia europea en Farmacia  
MARTÍNEZ MARTÍNEZ F

11

## Originales

Estudio básico para la instauración de una unidad de farmacocinética clínica

ERCILLA LICEAGA M, ARRIZABALAGA ARRIZABALO MJ, IRASTORZA LARBURU B,  
LICEAGA CUNDÍN G, FERNÁNDEZ GONZÁLEZ I, ANDUEZA GRANADOS K,  
BARCIA ROMERO MJ

13

Seguimiento del paciente ambulatorio con VIH en el Hospital General de Agudos "Parmenio Piñero"

MANFREDINI G, GAITO M, SPETTEL H, BENITEZ L, BALBIS N, FILINGER E

23

Atención farmacéutica y farmacovigilancia

SEDEÑO ARGILAGOS CC

28

El Quitosano: usos farmacéuticos y biológicos

VEIGA OCHOA MD, RUIZ CARO R

33

Manejo perioperatorio de medicamentos y plantas medicinales de uso crónico

DURÁN GARCÍA ME, PÉREZ SANZ C, SANJURJO SÁEZ M

43

Revisión de la estabilidad de los medicamentos termolábiles a temperatura ambiente

PÉREZ MENÉNDEZ CONDE C, DELGADO SILVEIRA E, BERMEJO VICEDO T,  
GÓMEZ DE SALAZAR LÓPEZ DE LINARES ME

55



# O.F.I.L.L.

REVISTA DE LA

## **Directora**

Carmen Martí Bernal

## **Subdirector**

José Manuel Ortega Gómez

## **Secretario de Dirección**

Fernando Piedra Sánchez

## **Secretario de Redacción**

Francisco Javier Bécares Martínez

## **Comité Editorial**

Martha Nelly Cascavita. Colombia

Joaquín Ochoa Valle. Honduras

Piedad Benavides Reina. Colombia

Ilvar José Muñoz Ramírez. Colombia

José Luis Marco Garbayo. España

## **Comité de Redacción**

J. Ronda Beltrán. ALICANTE

F. Ancos Gutiérrez. AVILA

J. Liso Rubio. BADAJOZ

E. Mariño Hernández. BARCELONA

J. Ribas Sala. BARCELONA

L. Santos Miranda. ELVAS

M<sup>a</sup> José Faus Dader. GRANADA

T. Bermejo Vicedo. LEGANÉS

F. Martínez Romero. MADRID

B. del Castillo García. MADRID

A. Herreros de Tejada. MADRID

A. Villar del Fresno. MADRID

J. M<sup>a</sup>. González de la Riva Lamana. PAMPLONA

F.M. García Sánchez. SEGOVIA

J. Herrera Carranza. SEVILLA

Manuel Machuca. SEVILLA

M. Martínez Camacho. TOLEDO

A. García Ortiz. VALLADOLID



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

Son sus OBJETIVOS:

- 1° Difundir la profesión farmacéutica en el ámbito ibero-latinoamericano.
- 2° Colaborar en la revisión y adecuación de los "currícula" académicos de Farmacia, con especial énfasis en Farmacia de Hospital, Farmacia Comunitaria, Farmacia Clínica, Información de Medicamentos y Tecnología Farmacéutica.
- 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 la Farmacia y establecer los criterios básicos de la misma.
- 6° Incentivar y practicar las mejores relaciones y servicios entre los farmacéuticos de todos los países ibero-latinoamericanos.

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

### **Presidenta**

*Martha Nelly Cascavita*  
Calle 104 N. 29-60  
Bogotá - Colombia  
Telf. 57-1-6112361  
Celular 57-3-3005112361  
E-mail: ofilcolombia@yahoo.com

### **Secretaria**

*Piedad Benavides Reina*  
Celular: 3108588152  
E-mail: piedadbr@hotmail.com

### **Vicepresidente**

*Joaquín Ochoa Valle*  
Plaza Gabriela. Colonia Mircemontes  
Tegucigalpa - Honduras  
E-mail: sevesa@mayanet.hn

### **Tesorero**

*Ivar José Muñoz Ramírez*  
Dpto. Farmacia  
Universidad Nacional de Colombia  
Ciudad Universitaria  
Carrera 30 - calle 45  
Bogotá D.C. - Colombia  
E-mail: ijmunozr@unal.edu.co

## ***EX-PRESIDENTES***

### **† Juan Robayo**

Colombia/EE.UU.

### **José Aleixo Prates e Silva**

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

### **Joaquín Ronda Beltrán**

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

### **Luz Milagros Gutiérrez**

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

### **Antonio Iñesta García**

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

### **Teresa Catalina Domecq Jeldres**

Rosembluth 1014 - Sector 7  
Santiago de Chile  
Tel. y Fax (562) 777 94 14  
E-mail: cdomecq@uach.cl

### **Ana María Menéndez**

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

### **Alberto Herreros de Tejada**

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

### **† Guadalupe Solís Chavarín**

México

### **Zully Moreno de Landivar**

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

# DELEGADOS

## Argentina

*José Pérez López*  
Fray Cayetano 290 Of. 2  
(1406) Capital Federal  
Argentina  
Tel. y Fax: 54-11-4611-7783  
E-mail: sanlufe@yahoo.com

## Bolivia

*M<sup>a</sup> Ruth Delgadillo de Badani*  
Colegio de Bioquímica y  
Farmacia  
Calle Loa n° 619  
Tel. y Fax: (591-64)53039  
Sucre

## Brasil

*Mario Borges Rosa*  
Rua Valdir Leite Pena 185  
Apto 303  
C.P. 31.140-420  
Belo Horizonte. Minas Gerais  
Brasil  
Tel: 553134818698  
E-mail: mariobr@uai.com.br

## Colombia

*Catalina Bendeck Suarez*  
Transversal 27 n° 116-40  
Apto. 304  
E-mail: catabendeck@hotmail.com

## Costa Rica

*Victoria Hall Ramírez*  
Centro Nacional de Información  
de Medicamentos (CIMED) UNIFAR  
Facultad de Farmacia  
Universidad de Costa Rica  
San José- Costa Rica  
Tel: (506) 2075495-3894212  
Fax: (506) 2075700  
E-mail: farmhall12@hotmail.com

## Cuba

*Pendiente de renovación*

## Chile

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

## Ecuador

*M<sup>a</sup> del Carmen Sacoto de Rivera*  
Francisco de Miranda 487 y Avda. Brasil  
Urbanización Concepción (Quito)  
Tels.: (593-2) 2920439 y  
(593-2) 2596155  
Fax: (593-2) 2466476  
E-mail: macarmensacoto@hotmail.com

## España

*José Luis Marco Garbayo*  
Servicio de Farmacia  
Hospital General de Requena  
Paraje Casablanca s/n  
46340 Requena (Valencia)  
E-mail: marco\_jlu@gva.es

## Guatemala

*Pendiente de renovación*

## Honduras

*Pendiente de renovación*

## México

*Carlos Tomás Quirino Barreda*  
Universidad Autónoma  
Metropolitana  
Xochimilco.  
Calzada de Hueso 1100  
Villa Quietud-Coyoacan  
04960 México DF  
Tel: (52)55-54837353  
E-mail: ctaquirino@aol.com  
Equirino@correo.xoc.uam.mx

**Nicaragua**

*Aura Sabina Herrera Molina*  
Km. 3,5 Carretera Sur  
Contiguo a BANPRO Sur  
Managua-Nicaragua  
Tel./Fax: (505) 2663964  
Celular: (505) 8836678  
E-mail: rcintl@ibw.com.ni  
sabiheimo@hotmail.com

**Panamá**

*Leida Barrios*  
Facultad de Farmacia  
Panamá

**Paraguay**

*Pendiente de renovación*

**Perú**

*Mario Viñas Veliz*  
San Francisco de Asis 108, 2º  
Urb. Las Brisas  
Lima 1- Perú  
Tel.: (51-1) 3377420  
Fax: (51-1) 2661042  
E-mail: mvinasv@ec-red.com

**Portugal**

*Carlos Poças Santos*  
Rúa do Facho 187  
Acogulhe 2400-821  
Azoia-Leiria  
Portugal  
Tel: 244817099  
Fax: 244817077  
E-mail: carlos.santos@leiria.org

**República Dominicana**

*Pendiente de renovación*

**El Salvador**

*Irene Isabel Vaquerano de Posada*

**Uruguay**

*Q.F. Mariela Ricca*

**Venezuela**

*Claudia Rivas de Cerezo*  
Residencia Camino Real Torre D piso 5  
Apto. 5-4. Avda. Principal de la Pilas  
Pueblo Nuevo, San Cristobal  
Estado Tachira-Venezuela  
Celular: 584167762581  
E-mail: cayarc@hotmail.com

**Directora de la Revista**

*Carmen Martí Bernal*  
Jefe de Servicio de Farmacia  
Fundación Jiménez Díaz  
Avda. Reyes Católicos, 2  
28040 Madrid - España  
Tel. (34) 91 549 62 52  
Fax (34) 91 550 49 50  
E-mail: cmarti@fjd.es

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

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

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

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

## **Presentación de originales**

1. Se presentarán preferiblemente en soporte magnético (disquettes de 3 y 1/2) con las siguientes especificaciones de formato para el procesador de textos Microsoft Word (versiones 6.0 o superiores) para el entorno de Windows:
  - a) Tamaño del papel: A4.
  - b) Fuente: Times New Roman. Tamaño: 12 pts.
  - c) Espaciado interlineal: Doble.
  - d) Extensión máxima del trabajo: 8 páginas numeradas correlativamente.
  - e) Se acompañarán siempre original y copia en soporte papel.
2. Como medio alternativo se podrá utilizar el correo electrónico a través de Internet a las direcciones que se relacionan en el epígrafe "Recepción de originales".
3. En su primera página deberá constar:
  - a) Título del trabajo.

- b) Título reducido para la portada de la Revista (máximo diez palabras) en el caso de que sea necesario.

- c) Nombre y apellidos del autor o autores y correo electrónico del primer firmante.

- d) Centro de trabajo donde ha sido realizado.

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

4. En su segunda página debe constar:

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

- b) Palabras clave en español.

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

- d) Key words. Palabras clave en inglés.

## **Referencias**

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

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

### ***–Artículos procedentes de revistas***

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

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

Observaciones a los puntos anteriores:

- a) Apellidos e iniciales del autor sin puntos ni comas. Si el número de autores es de seis o



menos se indicarán los apellidos e iniciales de todos ellos; si es de siete o más se indicarán los apellidos e iniciales de los tres primeros y se añadirá "et al". Ejemplo: Silverberg I. et al. Management of effusions. *Oncology* 1969; 24:26-39

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

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

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

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

- d) Si se trata del editorial de la revista:

- Si está firmado por un autor o autores se indicará tal y como se establece en el apartado a), y se hará constar después del título entre paréntesis (editorial). Ejemplos: Vasen HFA, Griffioen G. Peña AS. Familial adenomatous polyposis: The value of central registration (editorial). *J Clin Nutr Gastroenterol* 1988; 3:81-82.

- Si no está firmado se indicará el título del editorial y a continuación se hará constar entre paréntesis (editorial). Ejemplo: Cardiovascular risks and oral contraceptives (editorial). *Lancet* 1979; 1:1503.

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

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

- f) Si el artículo está contenido en un suplemento se hará constar y se señalará el

número, si lo tuviese, después del volumen de la publicación entre paréntesis. Ejemplo: Kreel L. The use of metoclopramide in radiology *Post grad Med J* 1973; 49 (supl. 4):42-45.

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

#### – Referencias procedentes de libros

Los datos se dispondrán en el siguiente orden: Nombre del autor o autores. Título del libro. Volumen. Edición. Lugar de la publicación: Editorial, Año: páginas.

Si el libro consta de capítulos de varios autores diferentes:

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

Observaciones a los puntos anteriores:

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

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

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

Litter M. *Farmacología* 4ª ed. Buenos Aires: Editorial El Ateneo, 1971: 317-321.  
Williams RH, Porte D Jr. *The Pancreas*. En: Williams RH, ed. *Textbook of Endocrinology*, 4th ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 1974: 595-598.

#### Dibujos, Tablas, Fotografías

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

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

#### Aceptación y publicación

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

**RECEPCIÓN DE ORIGINALES**

***Carmen Martí Bernal***

Jefe de Servicio de Farmacia

Fundación Jiménez Díaz

Avda. Reyes Católicos, 2

28040 Madrid - España

Telf: 34-915496252

Fax: 34-915504950

E-mail: cmarti@fjd.es

*Web site:*

**<http://www.revistadelaofil.org>**

***Edita:***

O.F.I.L.

Depósito Legal: BA-12/2001

***Coordinación editorial y preimpresión:***

Ibáñez&Plaza Asociados S.L.

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

Telf: 34-915 537 462

Fax: 34-915 532 762

E-mail: ofil@ibanezyplaza.com

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

***Impresión:***

Neografis, S.L.

Polígono Industrial San José de Valderas I

Calle del Vidrio, 12-14 - 28918 Leganés (Madrid)

#### EDITORIAL

- 11 El proceso de convergencia europea en Farmacia  
MARTÍNEZ MARTÍNEZ F

#### ORIGINALES

- 13 Estudio básico para la instauración de una unidad de farmacocinética clínica  
ERCILLA LICEAGA M, ARRIZABALAGA ARRIZABALO MJ, IRASTORZA LARBURU B, LICEAGA CUNDÍN G, FERNÁNDEZ GONZÁLEZ I, ANDUEZA GRANADOS K, BARCIA ROMERO MJ
- 23 Seguimiento del paciente ambulatorio con VIH en el Hospital General de Agudos "Parmenio Piñero"  
MANFREDINI G, GAITO M, SPETTEL H, BENITEZ L, BALBIS N, FILINGER E
- 28 Atención farmacéutica y farmacovigilancia  
SEDEÑO ARGILAGOS CC
- 33 El Quitosano: usos farmacéuticos y biológicos  
VEIGA OCHOA MD, RUIZ CARO R
- 43 Manejo perioperatorio de medicamentos y plantas medicinales de uso crónico  
DURÁN GARCÍA ME, PÉREZ SANZ C, SANJURJO SÁEZ M
- 55 Revisión de la estabilidad de los medicamentos termolábiles a temperatura ambiente  
PÉREZ MENÉNDEZ CONDE C, DELGADO SILVEIRA E, BERMEJO VICEDO T, GÓMEZ DE SALAZAR LÓPEZ DE LINARES ME

#### EDITORIAL

- 11 European convergency process in Pharmacy  
MARTÍNEZ MARTÍNEZ F

#### ORIGINALS

- 13 Basic study for setting up a clinical pharmacokinetics unit  
ERCILLA LICEAGA M, ARRIZABALAGA ARRIZABALO MJ, IRAS-TORZA LARBURU B, LICEAGA CUNDÍN G, FERNÁNDEZ GONZÁLEZ I, ANDUEZA GRANADOS K, BARCIA ROMERO MJ
- 23 Follow-up of the HIV outpatients in the "Parmenio Piñero" General Hospital  
MANFREDINI G, GAITO M, SPETTEL H, BENITEZ L, BALBIS N, FILINGER E
- 28 Pharmaceutical care and Pharmacovigilance  
SEDEÑO ARGILAGOS CC
- 33 Chitosan: pharmaceutical and biological uses  
VEIGA OCHOA MD, RUIZ CARO R
- 43 Perioperative management of chronic drug therapy and herbal medicines  
DURÁN GARCÍA ME, PÉREZ SANZ C, SANJURJO SÁEZ M
- 55 Revision of the stability in the thermolabile medicaments at environment temperature  
PÉREZ MENÉNDEZ CONDE C, DELGADO SILVEIRA E, BERMEJO VICEDO T, GÓMEZ DE SALAZAR LÓPEZ DE LINARES ME

# editorial

## El proceso de convergencia europea en Farmacia

En 1998, con la Declaración de la Sorbona, refrendada en 1999, por los Ministros de Educación de cada país miembro de la Unión Europea, con la firma de la Declaración de Bologna, se inicia el proceso de construcción del Espacio Europeo de Educación Superior que incluye entre sus principales objetivos:

–La adopción de un sistema flexible de titulaciones comprensible y comparable, a través de la introducción del Suplemento al Diploma, que promueva oportunidades de trabajo de los ciudadanos europeos y una mayor competitividad internacional del sistema de educación superior europeo.

–La adopción de un sistema basado, fundamentalmente, en dos niveles principales uno de grado y otro de postgrado. El título otorgado al terminar el primer ciclo tendrá que tener un valor específico en el mercado de trabajo Europeo. En el segundo nivel de postgrado se integra el segundo ciclo de estudios de Master y el tercer ciclo de estudios de Doctorado.

–El establecimiento de un sistema de créditos como el modelo ECTS (Sistema Europeo de Transferencia de Créditos) que basa sus valores en el volumen de trabajo efectivo del estudiante. Para ello es necesario la valoración del rendimiento obtenido mediante calificaciones comparables, la información sobre los programas de estudios y los resultados de los estudiantes con documentos con un formato normalizado y el acuerdo mutuo entre los centros asociados y los estudiantes.

–La promoción de la cooperación europea para asegurar un nivel de calidad o para el desarrollo de criterios y metodologías comparables.

–La promoción de la movilidad.

–La promoción de las dimensiones europeas necesarias en la enseñanza superior, sobre todo en lo que respecta al desarrollo curricular, colaboración interinstitucional, planes de movilidad y programas integrados de estudio, formación e investigación.

Todos estos puntos han sido ratificados en las reuniones de Salamanca, Praga, Barcelona y Berlín.

En definitiva las Universidades Europeas se enfrentan en la actualidad a un cambio social y cultural realizando su labor docente e investigadora en un nuevo marco donde la innovación debe convivir

con la tradición y el respeto a los valores, siendo capaces de desarrollar nuevos métodos docentes y procedimientos comunes de medida y evaluación del aprendizaje, así como producir documentos fácilmente comprensibles.

El proyecto de Real Decreto por el que se establece la estructura de las enseñanzas universitarias y se regulan los estudios universitarios oficiales de grado, establece en su artículo 10, que el número de créditos total de las enseñanzas o actividades académicas conducentes a la obtención de los títulos oficiales de grado estará comprendido entre 180 y 240, dado que cada curso académico en esta nueva estructura supone 60 créditos, la duración de las titulaciones estaría entre tres y cuatro años.

En el mismo artículo se indica que las prácticas tuteladas podrán excluirse de este conjunto y que a aquellas titulaciones que tengan normas de Derecho Comunitario, podrán previo informe del Consejo de Coordinación Universitaria, asignársele un número de créditos distintos.

Los estudios de farmacia, forman parte de las siete titulaciones que desde hace casi dos décadas presentan Directivas Comunitarias. En Farmacia la 85/432 CEE regula el ciclo de formación e incluso las materias que deben de formar parte de este ciclo formativo. Tenemos definidas nuestras competencias profesionales y armonizados los planes de estudio por lo tanto parte de este camino de convergencia europea lo tenemos ya andado y consolidado. A pesar de todo, este proceso nos ha permitido reflexionar a la Conferencia Nacional de Decanos de Facultades de Farmacia de común acuerdo con la Asociación Europea de Facultades de Farmacia, ratificando el perfil profesional del Farmacéutico en el presente milenio como un profesional sanitario experto en el medicamento y productos sanitarios así como en el cuidado de la salud, con una formación científico-técnica muy amplia que le permite acceder a más de cincuenta salidas profesionales.

En este nuevo marco de título de grado de carácter generalista sería necesario secuenciar la carrera académica conectando los estudios de grado y postgrado con la especializaciones farmacéuticas existentes e incorporar contenidos y materias que den respuesta a las nuevas necesidades de formación que precisan nuestros profesionales ante el papel que el farmacéutico va a ocupar como agente de salud en el seguimiento farmacoterapéutico de los pacientes y la promoción de la salud de los ciudadanos. De hecho la posición Institucional de la Asociación Europea de Facultades de Farmacia (EAFP) sobre las enseñanzas Universitarias de Farmacia (Documento de La Laguna) se pone de manifiesto en los siguientes acuerdos.

1. Los títulos y diplomas del Licenciado en Farmacia recogidos en las directivas 85/433/EEC, 85/584/EEC y 90/658/EEC están sustentados en bases sólidas de conocimientos multidisciplinares de áreas científico-técnicas así como de las ciencias naturales y de la salud, con especial dedicación a todos los aspectos relativos a los medicamentos y dispositivos médicos y en sus diferentes ámbitos de utilización.

2. La duración de la titulación para obtener el título de Grado deberá ser de cómo mínimo 300 ECTS (5 años académicos), en concordancia con la Directiva 85/432/CEE y con la situación actual en la mayor parte de los Estados Europeos.

3. Es necesario contemplar las recomendaciones del Comité Consultivo Europeo para la Formación de los Farmacéuticos, referentes a la formación continuada y la actualización de los conocimientos de profesionales farmacéuticos.

4. Asimismo se contemplarán las recomendaciones de la Federación Internacional Farmacéutica (FIP), del Grupo Farmacéutico de la Unión Europea (PGEU) y de la EAFP, referentes a la inclusión de la Atención Farmacéutica en los Estudios de Farmacia.

5. En lo relativo al desarrollo de las Estancias o Prácticas Tuteladas, previsto según la Directiva 85/432/CEE en las farmacias comunitaria y hospitalaria, se debería considerar la posibilidad de ampliar su realización en otros ámbitos de la actividad farmacéutica (Ej.: Industria Farmacéutica).

Por último este proceso de armonización iniciado en Europa sería deseable que se extrapolase a todos los continentes con especial incidencia en Iberoamérica, de ahí la importante labor de la Conferencia Hispanoamericana de Facultades de Farmacia (COHIFFA), que desde hace varios años viene trabajando en este proceso, haciendo posible la movilidad de nuestros estudiantes y profesores entre Europa e Hispanoamérica, permitiendo el intercambio de conocimientos y experiencias.

# Estudio básico para la instauración de una unidad de farmacocinética clínica

Rev. O.F.I.L. 2004, 14;2:13-22

ERCILLA LICEAGA M\*, ARRIZABALAGA ARRIZABALO MJ\*\*, IRASTORZA LARBURU B\*\*, LICEAGA CUNDÍN G\*\*,  
FERNÁNDEZ GONZÁLEZ I\*\*, ANDUEZA GRANADOS K\*\*\*, BARCIA ROMERO MJ\*\*\*\*

\*Residente 4º año en Farmacia Hospitalaria.

\*\*Farmacéutica adjunta.

\*\*\*Residente 3º año en Farmacia Hospitalaria.

\*\*\*\*Farmacéutica Jefe de Servicio.

Hospital Donostia, San Sebastián (Guipúzcoa). España.

## Resumen

La farmacocinética clínica es una actividad claramente reconocida dentro de la especialidad de Farmacia Hospitalaria, que sin embargo ha tenido un nivel de desarrollo muy desigual dentro de los hospitales españoles.

El objetivo de este estudio es el de resolver todos los aspectos previos necesarios para iniciar dicha actividad en el caso concreto del Hospital Donostia.

Para ello, se ha realizado:

- Un análisis del hospital.
- Un análisis del laboratorio en cuanto a determinaciones de niveles séricos
- Un establecimiento de prioridades a la hora de la instauración.
- Un control de la toma de muestra y determinación analítica (que existía previamente)
- Una selección del método de programación
- Un establecimiento del flujo de trabajo
- La elaboración de una hoja de monitorización farmacocinética
- Formación a personal sanitario

Todo esto ha llevado al inicio de la actividad en la primera de las unidades, valorada positivamente tanto por el farmacéutico como por el médico.

Palabras clave: **Farmacocinética clínica, monitorización de medicamentos**

---

Correspondencia:  
Miren Ercilla Liceaga  
Hospital Donostia  
Servicio de Farmacia  
Paseo Dr. José Beguiristain s/n  
20014 San Sebastián. Guipuzcoa (España)  
e-mail: mirenercilla@hotmail.com



## ***Basic study for setting up a clinical pharmacokinetics unit***

### **Summary**

"Clinical Pharmacokinetics" is one of the activities clearly recognized in the Hospital Pharmacist's functions, and has had a very unequal degree of development in the different Spanish hospitals. The aim of this study is to analyse previously the different aspects needed to start the activity in the Donostia Hospital specifically.

The steps taken have been:

- To analyse the hospital's characteristics.
- To analyse the laboratory's activity in drug concentration measuring.
- To establish the priorities in the setting up of the activity in different units.
- To check a correct sampling and drug concentration measurement by the units and the laboratory respectively.
- To select the programming method that will be used for each drug.
- To establish the working-flow.
- To make a "pharmacokinetic monitoring sheet".
- To teach the staff involved in the whole process of monitoring.

All these steps have led to the beginning of the activity in the first of the units, which has been valued positively by the pharmacists and the doctors.

**Key Words:** Clinical Pharmacokinetics, drugs monitoring.

### **Introducción**

El inicio de la farmacocinética clínica en España se sitúa a comienzos de los años 70, consolidándose en la década de los 80 hasta convertirse en parte fundamental de las actividades del farmacéutico hospitalario en la actualidad. Su implantación en diferentes hospitales ha ido en aumento progresivamente.

La Farmacocinética Clínica surge de la aplicación de las leyes farmacocinéticas en la toma de decisiones terapéuticas y se define como "conjunto de acciones que, al utilizar concentraciones plasmáticas de fármaco y/o metabolito, principios farmacocinéticos y farmacodinámicos, y la situación clínica del paciente, permite optimizar la terapia medicamentosa en un paciente individual" (1).

Tradicionalmente la individualización del tratamiento se ha basado en la relación dosis / respuesta medida de forma empírica, siendo esta estrategia válida para fármacos en los que la respuesta es valorable fácilmente, bien directamente (p.ej. antihipertensivos) o indirecta-

mente por el efecto farmacológico subrogado (p.ej. insulina por glucemia), y en general para aquellos fármacos con un índice terapéutico elevado, en los que se logra eficacia con dosis muy inferiores a las que producen toxicidad.

La farmacocinética clínica, al emplear concentraciones plasmáticas para optimizar la posología, adquiere especial relevancia en fármacos con elevada variabilidad intra e interindividual, y con un estrecho rango terapéutico, ya que la concentración plasmática se correlaciona en estado de equilibrio estacionario, con la concentración en el lugar de acción y por lo tanto con la respuesta.

Diversos estudios justifican la aplicación de la farmacocinética clínica tanto en lo que a beneficio del paciente se refiere como en lo que a coste efectividad se refiere (2-10). Hoy en día es una disciplina con unas funciones bien establecidas, como son el diseño inicial de la posología, control y reajuste de la posología, y otras funciones como detección de incumplimiento, errores de medicación, interacciones, problemas de biodisponibilidad, etc.



TABLA 1

**Actividad del laboratorio unificado año 2002:  
Determinación de niveles séricos de fármacos**

Fármaco	Número determinac.	Servicios predominantes	Fármaco	Número determinac.	Servicios predominantes
<b>Antibióticos</b>			<b>Inmunosupresores</b>		
Amikacina pico	12	CMI :12	Ciclosporina	859	HEMOD.: 452 C EXT: 138
Amikacina valle	15	CMI: 10	Tacrolimus	255	HEMOD: 131
Gentamicina pico	43	CMI: 20	Micofenolato	6	C EXT: 6
Gentamicina valle	51	CMI:23	<b>Otros</b>		
Tobramicina pico	20	CMI:15	Digoxina	2712	URG:980
Tobramicina valle	27	CMI: 20	Metotrexate:	67	Pediatría:51
Vancomicina pico	72	CMI: 51	Litio:	312	PSIQUI A y B: 182
Vancomicina valle	144	CMI: 79 UEI: 15	Teofilina	104	AM: 34
<b>Antiepilépticos</b>			Plomo	8	C EXT AR: 4
Carbamazepina	408	C EXT:245 2ªVERDE AR: 23	ATC	144	URG:117
Fenitoína	251	C EXT: 66 2ªVERDE AR: 33	Barbituratos	159	URG: 132
Fenobarbital	162	C EXT AR: 87 2ªVERDE: 14 CIN: 13	Benzodiazepinas	245	URG:209
Valproato	468	C EXT: 227 2ªVERDE AR: 26 UCIP: 13	Paracetamol	41	URG:32
Gabapentina	3	2ªP AM: 2	Etanol	1020	URG:895
Lamotrigina	2	URG : 2	Salicilatos	23	URG:14

CMI: Cuidados Médicos Intensivos. UEI: Unidad de Enfermedades infecciosas. C EXT: Consultas Externas. URG: Urgencias. CIN: Cuidados Intensivos Neonatos. UCIP: Unidad de Cuidados Intensivos de Pediatría.

Hemos considerado que un hospital de las características del Hospital Donostia debe ofrecer dicho servicio para dar una mayor calidad asistencial, teniendo en cuenta además que la farmacocinética aplicada ha facilitado la incorporación del farmacéutico de hospital al equipo pluridisciplinar de asistencia al enfermo, siendo el farmacocineta clínico el antecesor histórico del farmacéutico clínico actual.

### Objetivos y método

-El objetivo primario perseguido es el de resolver todos los aspectos previos necesarios para iniciar la actividad de la farmacocinética clínica en el hospital.

Para ello, durante el periodo previo a la instauración de la actividad en la primera de las unidades, que comprende desde el 1 de Marzo de

2003 hasta el 18 de Diciembre de 2003, ha sido necesaria la consecución progresiva de los siguientes puntos:

1. Análisis de la actividad del hospital: Es absolutamente necesario evaluar las características generales del hospital, su actividad asistencial y líneas prioritarias, y sobre todo la actividad del laboratorio en lo que a determinación de niveles se refiere.
2. Priorización de la instauración de la actividad en lo que a fármacos y unidades se refiere, teniendo en cuenta los aspectos citados en el punto anterior así como criterios de selección de fármacos y pacientes susceptibles de mayor beneficio.
3. Revisar la correcta realización de los procesos de toma de muestra y determinación analítica, previamente puestos en marcha por el laboratorio.

TABLA 2

### *Requisitos para que la determinación de los niveles séricos de fármacos sea útil en la práctica clínica (25)*

<p><b>1. Que sea necesaria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Fármacos con un índice terapéutico pequeño</li> <li>- Eficacia difícil de valorar clínicamente</li> <li>- Toxicidad difícil de valorar clínicamente</li> <li>- Asegurar la eficacia</li> <li>- Prevenir la toxicidad</li> <li>- Importancia de control de cumplimiento</li> <li>- Dificultad para ajustar la dosis</li> </ul>
<p><b>2. Que esté justificada:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Gran variabilidad interindividual en la relación dosis nivel</li> <li>- Cinética dosis dependiente</li> <li>- Intervalo óptimo establecido</li> <li>- Determinación por un método analítico asequible y fiable</li> <li>- Conocimiento de los factores farmacocinéticos y farmacodinámicos que alteran el significado del nivel sérico</li> <li>- Utilidad de la determinación en la práctica clínica. Correlación concentración fármaco/respuesta</li> </ul>
<p><b>3. Que se utilice correctamente:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Extracción correcta de la muestra</li> <li>- Fiabilidad del resultado</li> <li>- Interpretación farmacocinética y farmacodinámica</li> <li>- Utilización del nivel sérico del fármaco en su contexto clínico, como una ayuda, no como una guía única de tratamiento</li> </ul>

4. Selección del método de dosificación a seguir para esos fármacos.
5. Establecimiento del flujo de trabajo.
6. Elaboración de una hoja de monitorización farmacocinética.
7. Formación a nivel de facultativos médicos y personal de enfermería.
8. Inicio de la actividad, aprovechando la presencia del residente de cuarto año en las unidades clínicas realizando una valoración inicial de la actividad asistencial realizada.

#### **Resultados**

##### **1. Análisis del Hospital:**

El Hospital Donostia se constituyó el 14 de febrero de 2001 tras un proceso de fusión iniciado en 1993. Dispone de 1121 camas con todas las especialidades médicas, quirúrgicas y servicios generales. Son reflejo de su actividad el número de ingresos (45.000-50.000/año) y el número de operaciones quirúrgicas (aprox. 23.000/año). El laboratorio fue el primer servicio unificado del hospital, y ofrece servicio de forma centralizada al hospital y toda la provincia. Parte de la actividad del laboratorio de Bio-

química comprende la determinación de niveles séricos de fármaco (11).

De la evaluación de la actividad del laboratorio en lo que a determinaciones de niveles séricos de fármacos en el año 2002 (tabla 1) se deduce que:

- La actividad del laboratorio en cuanto a niveles de fármaco realizados, es bastante elevada.
- El número de niveles de antibióticos, a pesar de la importancia de su estrecha monitorización, es muy bajo.
- Los antiepilépticos, son monitorizados frecuentemente, reflejo de la concienciación de la importancia de monitorizarlos de los neurólogos del hospital
- No hay casi niveles de teofilina, debido a su baja utilización en la terapéutica en la actualidad.
- Los niveles de metotrexate se solicitan casi exclusivamente desde pediatría.
- Las digoxinemias son solicitadas de forma frecuente, sobre todo por parte de Urgencias.
- Las sospechas de intoxicación por diferentes fármacos se dan habitualmente.
- Los inmunosupresores y litio se monitorizan

TABLA 3  
**Selección de pacientes  
a monitorizar**

1. Sospecha de infradosificación
2. Sospecha de toxicidad y/o intoxicación aguda por medicamentos
3. Interacción potencial de medicamentos.
4. Fracaso terapéutico y/o modificación de la respuesta farmacológica:
  - Alteraciones en la cinética del fármaco
  - Incumplimiento de la prescripción:
  - Biodisponibilidad cuestionables del medicamento
  - Resistencia al tratamiento
5. Individualización en: Embarazadas, ancianos, neonatos, insuficiencia hepática, insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca, sépticos, trasplantados, y pacientes críticos en general.
6. Control de concentraciones plasmáticas tras individualización posológica.
7. Control incumplimiento del tratamiento.

con más frecuencia de lo esperado inicialmente.

#### 2. Priorización:

Además de los criterios de selección de fármacos a monitorizar (tabla 2), la selección de pacientes a monitorizar (tabla 3), y los datos de la actividad del laboratorio expresadas en la tabla 1, existen otros factores no menos importantes a tener en cuenta a la hora de definir las prioridades.

-La organización interna del hospital y las relaciones del Servicio de Farmacia con diferentes unidades del hospital son aspectos fundamentales. La relación del servicio es mayor con las unidades que más dependen de la actividad de la farmacia, como es el caso de Oncología, Hematología, Cuidados Médicos Intensivos, neurología, medicina interna, etc...

-Otro factor importante, es la existencia de carencias de base en el hospital y en la farmacia, que nos dificultan la realización de nuestra labor como son un número de personal limitado con formación limitada ya que disponemos de un adjunto dispuesto a asumir las riendas de la unidad, con formación en antibióticos, y digoxina, y un residente con cierta formación en antibióticos y metotrexate. Teniendo en cuenta la importancia de la continuidad en las funciones, es un factor muy importante a tener en cuenta.

-No disponemos ni dispondremos del control en la determinación de los niveles de los fárma-

cos, cosa que es sumamente importante. Para realizar un estudio farmacocinético fiable, es necesario que la concentración obtenida sea fiable. Procuraremos que la relación con el laboratorio sea lo mejor posible, para establecer los puntos conflictivos y poner solución a los mismos.

Teniendo en cuenta todos estos factores, se establece por orden de prioridad, que la instauración progresiva de la monitorización de concentraciones séricas de fármacos dentro del hospital debería llevar el siguiente orden de inicio:

#### A) Pioridad 1: Aminoglicósidos y vancomicina en la Unidad de Cuidados Intensivos de adultos

Cuidados Médicos Intensivos (CMI), es un servicio compuesto de 14 camas polivalentes y 10 camas de coronarias. En esta unidad, la tasa de infección nosocomial suele ser especialmente elevada. Es muy frecuente que los pacientes estén intubados y sedados, con el subsiguiente riesgo de infección por broncoaspiración. Además las resistencias son frecuentes, y la utilización tanto de aminoglicósidos (AG) como de vancomicina (V) es elevada.

La monitorización de antibióticos es necesaria en este grupo de pacientes, por la gran fluctuación de los parámetros farmacocinéticos que sufren ya que procesos como sepsis y fallo multiorgánico hacen que parámetros como el Vd se incrementen hasta en un 100% y que la variabilidad intraindividual durante el ingreso sea muy elevada. El CI también sufre gran variabilidad, incrementándose en los estados hipermetabólicos, y disminuyendo en caso de fracaso multiorgánico. Todo ello puede implicar graves consecuencias en cuanto a eficacia y toxicidad (1).

Unido a esto, la buena predisposición por parte de los dos servicios, el hecho de que el residente de cuarto año rota cuatro meses en el servicio, y la existencia de unos conocimientos aceptables y experiencia con estos fármacos y este tipo de pacientes por parte de los farmacéuticos, fundamentan la decisión.

#### B) Prioridad 2: Monitorización de antibióticos en Hematología.

-Hematología es un servicio prioritario, por ser el Hospital Donostia centro de referencia de Transplante de Médula Ósea del País Vasco, generando gran actividad científica y asistencial en este campo.

El consumo de AG y V es muy elevado, en casos de profilaxis y/o tratamiento en pacientes neutropénicos. El año 2002 no se solicitó ni un nivel en el laboratorio, cuando la monitorización en estos pacientes está sobradamente justificada.

Por otro lado existe evidencia científica de que los pacientes hematológicos suponen una población farmacocinética para AG y V claramente diferenciada de otras poblaciones (12). Generalmente requieren dosis superiores e intervalos posológicos más cortos y además su situación clínica es a menudo crítica con recuento de neutrófilos inferior a 100.

A estas razones se suma el que las relaciones entre los dos servicios son excelentes.

*C) Prioridad 3 (previa formación del farmacéutico):*

- Monitorización de inmunosupresores:

La introducción en la terapéutica de los nuevos inmunosupresores ha supuesto un gran salto en el campo de los trasplantes, suponiendo esto a su vez un avance en la farmacocinética clínica de los mismo. Prueba de ello es el número de determinaciones del laboratorio, que ha sido mucho mayor de lo esperado.

- Monitorización de Litio en las Unidades de Psiquiatría aguda A y B.

El litio se caracteriza por tener grandes diferencias intra e interindividuales (13).

Se plantea la monitorización de litio porque esta unidad es la única de psiquiatría aguda existente en la provincia de Guipúzcoa y el número de solicitudes a lo largo del año es alto.

-Monitorización de metotrexate en pediatría.

El osteosarcoma es el tumor óseo más frecuente en niños y adolescentes, con una incidencia máxima entre los 10 y 19 años. El metotrexate a altas dosis (7-12 g/m<sup>2</sup>), es tratamiento de primera línea en su tratamiento tanto neoadyuvante como adyuvante.

Existe una relación entre la farmacocinética de metotrexate a altas dosis y la toxicidad en niños. Su monitorización es fundamental para evitar reacciones adversas como mielosupresión, mucositis oral y gastrointestinal, insuficiencia hepática o renal agudas, ya que permite programar de forma adecuada la dosis de rescate de folínico.

En el caso de osteosarcomas, se ha demostrado la existencia de un umbral relativo al AUC en el que nos debemos situar con el fin de ofertar al

paciente el máximo beneficio de este fármaco (14).

*3. Toma de muestra y determinación analítica.*

Actualmente, existen protocolos de toma de muestra para determinación de niveles repartidos por todas las plantas, elaborados por el laboratorio de forma rigurosa, y los dos analizadores que dispone el laboratorio son el TDx (Abbott) y AXSYM (Abbott), ambos basados en la técnica de Inmunoensayo de fluorescencia polarizada (FPIA), técnica ampliamente aceptada para la determinación de niveles.

*4. Selección del método de programación del régimen posológico.*

Los principales métodos de dosificación según concentraciones plasmáticas de fármaco son mediante ajuste de datos basados en (1,15):

-Regresión lineal por mínimos cuadrados:  
Ampliamente utilizado debido a la facilidad de linealizar las ecuaciones farmacocinéticas mediante transformaciones logarítmicas.

Sus ventajas son la sencillez, rapidez, y simplicidad de cálculo, la obtención de parámetros individuales, y es muy útil si no se dispone de programa informático y en dosis iniciales.

Sin embargo, su gran inconveniente es que los parámetros obtenidos presentan una capacidad predictiva limitada, en parte por el error residual asociado a la transformación logarítmica y en parte a la utilización de información experimental correspondiente a un sólo intervalo posológico. Además, ignora cualquier información poblacional que se conozca sobre el comportamiento del fármaco.

-Regresión no lineal por mínimos cuadrados:  
Mediante este método se evitan los dos primeros inconvenientes de la regresión lineal ya que se utiliza la ecuación del modelo sin transformar, ajustando los datos por mínimos cuadrados.

También se obtienen parámetros individuales, pero permite usar ecuaciones más complejas, utilizando toda la información disponible a lo largo de un tiempo, sin centrarse en un solo momento del intervalo, e introduce en las ecuaciones determinadas variables clínicas relacionadas con los parámetros (peso, aclaramiento de creatinina...), siendo la capacidad predictiva mayor.

Su gran inconveniente es el soporte informáti-

co y el requerimiento de muestreo numeroso.

**-Estimación bayesiana:** Se considera al paciente como un sujeto de la población en relación a sus parámetros farmacocinéticos. Ésta es la información "a priori". Una vez que se dispone de la concentración sérica, información "a posteriori", el paciente se considera como individuo único, con sus propios parámetros, aunque semejantes al resto de la población.

Su gran ventaja es que utiliza parámetros individuales y poblacionales. Los parámetros poblacionales se suelen obtener a partir de métodos matemáticos paramétricos de farmacocinética poblacional. Por ello existe gran consistencia en los resultados, ya que evita obtener parámetros muy alejados de los poblacionales, minimizando los errores de la técnica analítica, y los consecuentes de la participación de personal diferente. Además el muestreo es flexible y reducido lo cual facilita enormemente su aplicación en la clínica.

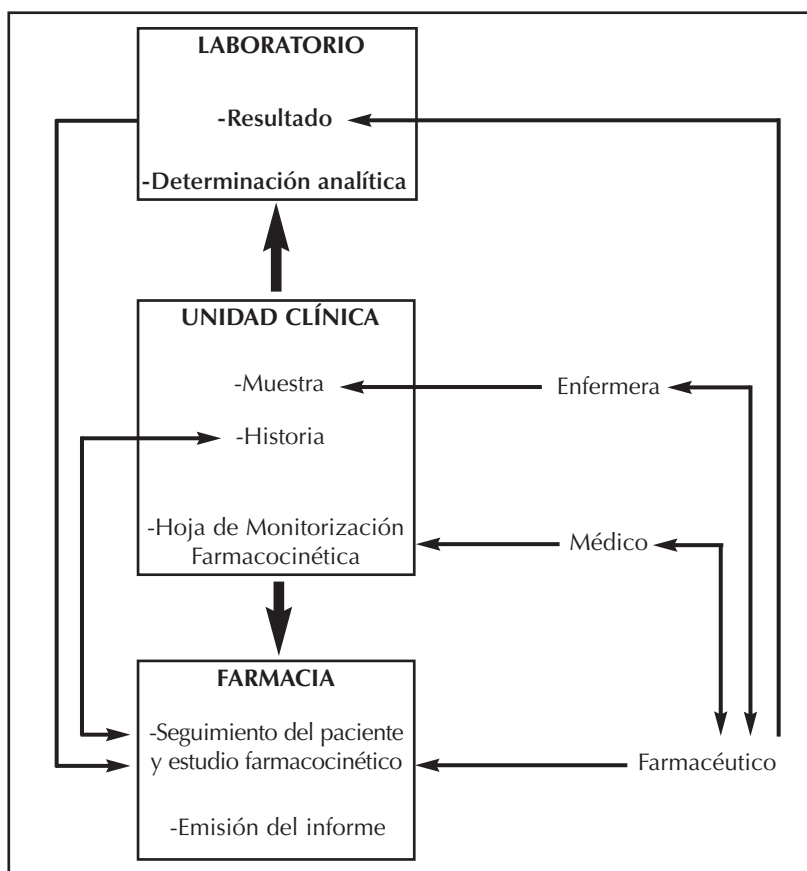
Sin embargo, requiere soporte informático y de una caracterización lo más exacta posible de los parámetros farmacocinéticos poblacionales y de sus variabilidades, para evitar errores en la dosificación.

Para poder realizar los ajustes, existen diferentes programas informáticos capaces de manejar la regresión lineal, no lineal, y bayesiana. El programa más extendido en los hospitales españoles es el Abbotbase PKSystem (PKS), el cual cumple los requerimientos mínimos para iniciar nuestra labor. Es por lo tanto el que ha sido instalado en la farmacia.

El método de dosificación mayoritariamente empleado para la monitorización de antibióticos (objetivo de las prioridades 1 y 2) es el bayesiano, por su fácil aplicación en la clínica y consistencia en los resultados. Es el que ha sido seleccionado, pero sin olvidar la utilidad de la regresión lineal en algunas ocasiones.

FIGURA 1

**Establecimiento del flujo de trabajo**



**5. Establecimiento del flujo de trabajo**

El flujo apropiado según las características del hospital se describe en la figura 1.

**6. La hoja de monitorización**

La hoja de monitorización farmacocinética, debe contener una serie de datos, para que la interpretación sea correcta como son (16):

- Datos del paciente: Edad, sexo, peso, talla, hábitos sociales (tabaquismo, alcoholismo).
- Datos bioquímicos en relación a la función hepática y renal, proteínas plasmáticas, etc...
- Datos sobre la situación clínica del paciente: respuesta al tratamiento, signos de toxicidad, etc...
- Datos sobre el tratamiento: dosis, intervalo, vía y tiempo de administración, fecha de inicio, tratamientos concomitantes, etc...
- Datos sobre la muestra: hora de extracción, hora de administración de la última dosis.
- Motivo de la determinación: inicio de tratamiento, cambio de dosis, asegurar eficacia,



falta de respuesta, control de cumplimiento o sospecha de toxicidad.

La hoja de monitorización elaborada por el servicio, se describe en la figura 2.

### 7. Formación a nivel de facultativos médicos y enfermería.

Este apartado es de vital importancia a la hora de garantizar una buena calidad en el proceso de la monitorización, ya que además del farmacéutico, es necesaria la integración de otros profesionales, que a su vez deben de tener claro el papel que desempeñan.

Fue realizada en el primero de los servicios (CMI) en diciembre de 2003, mediante sesiones clínicas a médicos y enfermeras.

En el caso de enfermería, el contenido consistió en:

- Nociones básicas sobre farmacocinética. Importancia de la misma y beneficios para el paciente.

- Conocimiento exacto del proceso de extracción de muestra: tubos de extracción, tipo de muestra, tiempos de muestreo, importancia de la correcta realización del muestreo, etc...

- Contenido de la Hoja de Monitorización Farmacocinética. Importancia de cada uno de los datos.

En el caso de facultativos médicos el contenido consistió en:

- Nociones básicas de farmacocinética, las cuales muchos médicos desconocen. Importancia de la monitorización en ciertos pacientes. Características farmacocinéticas más importantes de los fármacos y pacientes que se vayan a monitorizar. Variabilidad farmacocinética en el paciente crítico.

- Otros: Importancia de la correcta programación horaria, estructura e interpretación del informe de farmacia, selección de pacientes a monitorizar, etc.

### 8. Inicio de la actividad

Una vez realizada la fase de formación, la instauración de la actividad en la unidad de cuidados médicos intensivos ha sido casi automática, siendo la aceptación muy buena. La fecha de la finalización de la formación fue el 18 diciembre de 2003, y a fecha de 31/01/04 el número de determinaciones de antibióticos

ha sido de 60, con un incremento del 100% de los mismos (el año 2003 hubo 30 en total).

El número de pacientes que ha recibido consejo del farmacéutico en la dosificación de antibióticos en este periodo ha sido de 10, 3 con AG (uno de ellos en hemodiálisis), y 7 con V (3 con hemodiafiltración continua, 2 con hemodiálisis, 1 en perfusión continua, y uno en infusión intermitente). La aceptación de las pautas ha sido de un 95%.

Previamente a la instauración de la actividad existía en esta unidad una infradosificación de los pacientes en tratamiento con V y sobre todo con AG, observándose un aumento considerable de las dosis como consecuencia de una mayor seguridad debido a la monitorización.

### Conclusiones

La farmacocinética clínica es una disciplina que de forma innegable está alcanzando una difusión nacional considerable, con servicios punteros de gran proyección y actividad asistencial e investigadora.

Es de recalcar, la importancia que tiene esta disciplina para la proyección clínica del farmacéutico de hospital, y más teniendo en cuenta las tendencias que está adquiriendo la profesión hacia la "atención farmacéutica", donde todas nuestras actividades se entienden como un servicio dirigido al paciente, y a la sociedad en general.

La concienciación por parte de los farmacéuticos de la necesidad de instauración de la actividad en un hospital de referencia como es el Hospital Donostia, ha ido progresivamente en aumento, teniendo en cuenta además que la Farmacocinética Clínica es la única actividad de las clásicamente atribuidas a la Farmacia Hospitalaria que queda por implantar en el hospital.

A esto se suma el hecho de que en las nuevas normas de acreditación de docencia en farmacia hospitalaria emitidas por el Ministerio de Sanidad, se exige el desarrollo de la farmacocinética clínica como actividad.

Previo a su instauración ha sido necesario realizar un análisis de diferentes aspectos fundamentales para una buena planificación, y este ha sido el objetivo primario del estudio. El análisis de la actividad del laboratorio reflejó un déficit del seguimiento de antibióticos de rango

FIGURA 2

**Hoja de monitorización farmacocinética**  
(Servicio de Farmacia. Hospital Donostia)

PACIENTE:				DATOS DE LA UNIDAD:			
Nombre:		Cama:		Sexo: H / M		Fecha de solicitud:	
Nº historia:		Fecha Nacimiento:		Peso (Kg.):		Unidad:	
		Talla (cm):				Médico:	
DATOS CLÍNICOS:							
Diagnóstico:				Otras patologías:			
Situación clínica: <input type="checkbox"/> Aguda <input type="checkbox"/> Crítica <input type="checkbox"/> Estable				<input type="checkbox"/> Renal <input type="checkbox"/> Otros: _____			
Respuesta al tratamiento: <input type="checkbox"/> Buena <input type="checkbox"/> Regular <input type="checkbox"/> Mala				<input type="checkbox"/> Hepática _____			
Efectos secundarios: <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si ¿Cuáles? _____				<input type="checkbox"/> Cardíaca _____			
				<input type="checkbox"/> Diarreas y/o vómitos _____			
MOTIVO DE SOLICITUD:							
<input type="checkbox"/> Inicio tratamiento <input type="checkbox"/> Ajuste de dosis <input type="checkbox"/> Control periódico <input type="checkbox"/> Sospecha de toxicidad <input type="checkbox"/> Otros							
TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO:							
Fármaco(s) a monitorizar: <span style="border: 1px solid black; display: inline-block; width: 150px; height: 20px; vertical-align: middle;"></span>				En el caso de que sea cambio de dosis indicar:			
				Dosis y frecuencia anterior: _____			
				Fecha y hora de 1ª dosis: _____			
				Fecha y hora última dosis: _____			
Tratamientos concomitantes: _____							
ADMINISTRACIÓN							
Método de administración: <input type="checkbox"/> Inf continua <input type="checkbox"/> Inf intermitente		Fecha					
		Enfermera					
		Hora inicio					
		Hora final					
TIEMPOS DE MUESTREO:							
Predosis (valle)				Postdosis (pico)			
Fecha				Fecha			
Hora				Hora			
Nivel				Nivel			
DATOS ANALÍTICOS:							
Función Renal:				Función Hepática:			
Fecha				Fecha			
Cr/s				Bilir Total			
Urea				Bilir Directa			
Cl Cr				GOT/GPT			
Cr orina				LDH			
Vol Orina				FA			
Balance liqs				GGT			
<i>Hemograma</i>				<i>Otros parámetros</i>			
Fecha				Fecha			
GR				Tª			
Hb				P.art			
Hto				Prots totales			
Plaquetas				Albúmina			
Leucocitos				K+			
Neutrófilos				Vancomicina			
Linfocitos				N. parenteral			
DATOS DE INTERÉS EN SU EVOLUCIÓN CLÍNICA:							

terapéutico estrecho, como son los AG y V, lo cual ha hecho que sean nuestra mayor prioridad.

La presencia del residente de cuarto año en la unidad de CMI ha facilitado la puesta en marcha de la primera de las prioridades, con una aceptación muy buena por parte de los clínicos (95% de las pautas propuestas), lo cual ha permitido el farmacéutico una mayor integración y participación en la toma de decisiones en la dosificación de antibióticos, y también de otros fármacos, conjuntamente con los médicos. La aceptación inicial de los facultativos médicos ha sido favorable, si bien han visto con cierto recelo las "altas" dosis propuestas por el farmacéutico, ya que tal y como se ha comentado, existía en el servicio una infradosificación a la hora de prescribir AG y V.

Evidentemente, son muchos los aspectos que quedan por desarrollarse, como por ejemplo la diversificación de la actividad al resto de las plantas, para lo cual es necesaria una mayor formación en diferentes campos por parte de los farmacéuticos. Además, es necesario ir analizando las características de la población propia del hospital para poder ir optimizando la metodología de la monitorización, así como ir valorando los beneficios de nuestra actividad en cuanto a aumento de eficacia y disminución de reacciones adversas se refiere.

Esperemos que sea posible a medida que vayamos avanzando en nuestra actividad.

### Bibliografía

1. Jiménez Torres NV, Casabó Alos VG, Sancho Chust V (Eds). Manual de procedimientos para farmacocinética clínica. Valencia: AFAH-PE, 1997.
2. Tonkin AL, Bochner F. Therapeutic drug monitoring and patient outcome: a review of the issues. *Clin Pharmacokinet* 1994; 27: 169-74.
3. Bertino JS, Booker LA, Franck PA, Jenkins PL, Frank KR et al. Incidence of and significant risk factors for aminoglycoside-associated nephrotoxicity in patients dosed by using individualized pharmacokinetic monitoring. *J Infect Dis* 1993; 167: 173-79.
4. Franson TR, Quebbeman EJ, Whipple J, Thompson R, Bublick J, Rosenberg SL, Ausman RK. Prospective comparison of traditional and pharmacokinetic aminoglycoside dosing methods. *Crit Care Med* 1988; 16: 840-43.
5. Hoffa DE. Serial pharmacokinetic dosing of aminoglycosides: community hospital experience. *Ther Drug Monit* 1989; 25: 427-32.
6. Buijk S.E., Mouton J.W., Gyssens I.C., Verbrugh H.A.m Bruining H.A.. Experience with a once daily program of aminoglycosides in critically ill patients. *Inten. Care Med.* 2002; 28: 936-942.
7. Burton MR, Ash CL, Hill Jr DP, Handy T, Shepard MD, et al. A controlled trial of the cost benefit of computerized Bayesian aminoglycoside administration. *Clin Pharmacol Ther* 1991; 49: 685-94.
8. Crist KB, Nahata MC, Ety J. Positive impact of a therapeutic drug monitoring program on total aminoglycoside dose and cost of hospitalisation. *Ther Drug Monit* 1987; 9: 306-10.
9. Destache CJ, Meyer SK, Bittner MJ, Hermann KG. Impact of a clinical pharmacokinetic service on patients treated with aminoglycosides: a cost benefit analysis. *Ther Drug Monit* 1990a; 12: 419-26.
10. Whipple JK, Ausman RK, Franson T, Quebbeman EJ. Effect of individualized pharmacokinetic dosing of patient outcome. *Critical Care Medicine* 1991; 19: 1480-85.
11. Memoria Hospital Donostia. Unidad de Comunicación (eds), San Sebastián, 2001.
12. Romano S, Fernández de Gatta MM, Calvo MV, Caballero D, Domínguez-Gil A, Lanao JM. Population Pharmacokinetics of amikacin in patients with haematological malignancies. *J Antimicrob Chemoter* 1999;44:235-42.
13. Faus MT, Pérez I, Cuenca A, Soler E. Caracterización farmacocinética de una población en tratamiento con litio a partir de su configuración en la aplicación Abbottbase Pharmacokinetic. *Farm Hosp.* 1998;22(6): 295-99.
14. Aquerreta I, Aldaz A, Giráldez J, Sierrasesú-maga L. Pharmacodynamics of High Dose Methotrexate in Pediatric Patients. *Ann Pharmacother* 2002; 36(9):1344-50.
15. Calvo MV, García MJ, Martínez J, Fernández MM. En: Farmacia Hospitalaria, 3ªed. Bonal J, Domínguez-Gil A, y col (eds). Madrid: SCM, S.L., 2002, pp.625-665.
16. Abad Santos F, Soto Matos-Pita A, Frías Iniesta J. Farmacocinética clínica: monitorización de concentraciones séricas de fármacos. *Medicine* 1995;6(91):4045-53.



# Seguimiento del paciente ambulatorio con VIH en el Hospital General de Agudos "Parmenio Piñero"

Rev. O.F.I.L. 2004, 14;2:23-27

MANFREDINI G\*, GAITO M\*, SPETTEL H\*, BENITEZ L\*, BALBIS N\*, FILINGER E\*\*

\*Residentes farmacéuticos

\*\* Profesora de la Cátedra de Farmacia Clínica

Residencias Farmacéutica. Servicio de Farmacia del Hospital General de Agudos "Parmenio Piñero".  
Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Argentina  
Cátedra de Farmacia Clínica de la Facultad de Farmacia y Bioquímica.  
Universidad de Buenos Aires.

## Resumen

Hace unas décadas el HIV era una enfermedad desconocida. Actualmente Argentina ocupa el segundo lugar en incidencia de SIDA en América del Sur. El objetivo del trabajo fue realizar un seguimiento de los pacientes ambulatorios con HIV que son atendidos en el Hospital General de Agudos "Parmenio Piñero", dependiente del Gobierno de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Se consideraron los siguientes datos de la planilla de seguimiento farmacoterapéutico: edad, fecha y diagnóstico, tratamientos previos, actual y tiempo que lleva con el mismo. Se incluyeron 159 pacientes entre hombres, mujeres y niños. Los resultados obtenidos muestran la importancia de conocer las características de la muestra poblacional y de brindar atención farmacéutica a estos pacientes.

*Palabras clave:* Paciente HIV ambulatorio, atención farmacéutica, tratamiento antirretroviral.

---

Correspondencia:  
Prof. Dra Ester Filinger  
Cátedra de Farmacia Clínica  
Facultad de Farmacia y Bioquímica. Universidad de Buenos Aires  
Junín 956, 6to piso (1113) Buenos Aires Argentina  
e-mail: efilin@ffybu.uba.ar

## *Follow-up of the HIV outpatients in the "Parmenio Piñero" General Hospital*

### *Summary*

A few decades ago the HIV it was an unknown disease. Nowadays Argentine occupies the second place in AIDS incidence in South America. The aim of the work was to carry out the follow up of the HIV outpatients who are attended in the "Parmenio Piñero" General Hospital, dependent of the Government of the Autonomous City of Buenos Aires. It was considered the following information of the application form of the pharmacoterapeutic follow-up: age, date, diagnosis, previous treatments, current treatment and the duration that goes with the same one. One hundred and fifty nine patients were included among men, women and children. The obtained results show the importance to know the characteristics of the sample of patients with HIV and to provide pharmaceutical care to these patients.

*Key Words:* HIV outpatient, pharmaceutical care, antiretroviral treatment.

### **Introducción**

Hace sólo unas pocas décadas el HIV/ SIDA era una enfermedad mortal desconocida. Actualmente, con los nuevos tratamientos, se ha logrado una mayor supervivencia con una mejor calidad de vida.

En el mundo ocurren diariamente más de 15.000 nuevas infecciones, de las cuales aproximadamente el 95 % se producen en países en desarrollo. África posee las dos terceras partes de las infecciones mundiales, seguida por Asia con el 20%, y América Latina con el 4 %. La Argentina tiene en la actualidad el segundo lugar de incidencia de SIDA en América del Sur, sólo superada por Brasil (1).

El gran crecimiento exponencial de la enfermedad junto con el avance de los conocimientos y el desarrollo de nuevas drogas antirretrovirales ha generado un incremento de pacientes ambulatorios con HIV que concurren a centros asistenciales de salud. De ahí que el objetivo del presente trabajo fue realizar un seguimiento de pacientes ambulatorios con

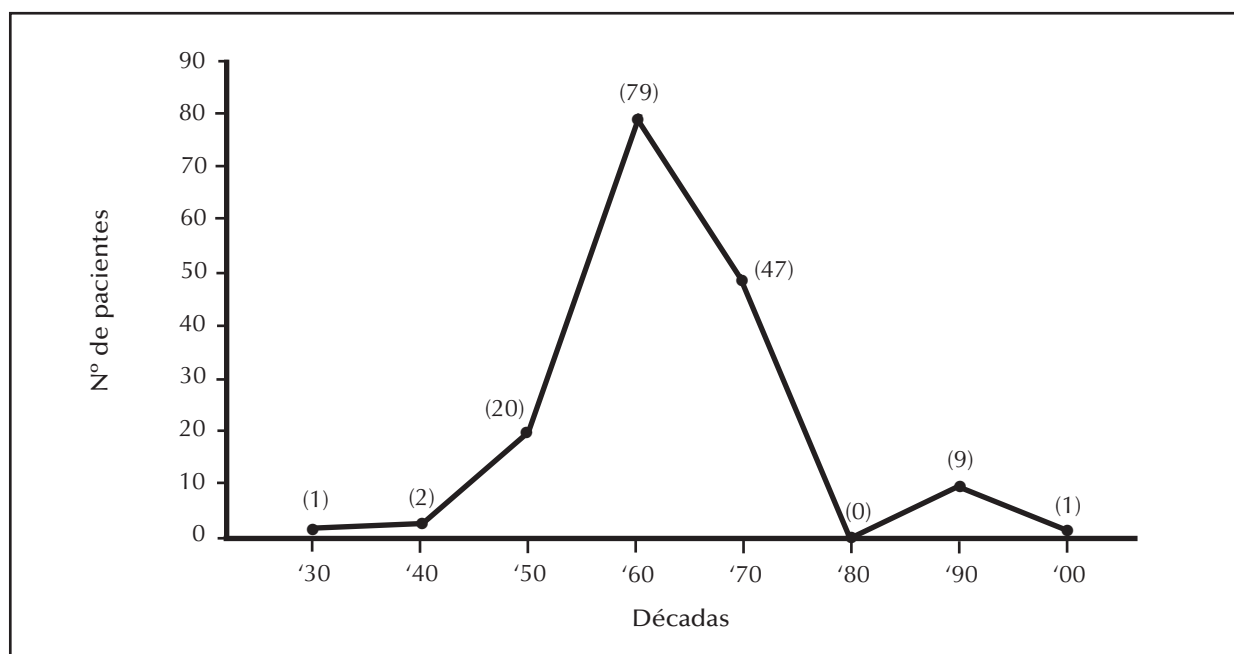
HIV que concurren diariamente al Hospital General de Agudos "Parmenio Piñero", dependiente del Gobierno de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, a los fines de conocer la muestra poblacional.

### **Material y métodos**

El Hospital "Parmenio Piñero", tiene una capacidad de 324 camas y un nivel de complejidad 7 (mediana complejidad), según la clasificación latinoamericana.

A partir de junio de 1999 en el Servicio de Farmacia comenzó a funcionar la Residencia de Farmacia Clínica y dentro de sus actividades diarias se encuentra la Atención Farmacéutica a pacientes ambulatorios con HIV. A tal fin se diseñó una planilla de seguimiento farmacoterapéutico para registrar toda la información relacionada con cada paciente. Se relevaron los siguientes datos: edad, fecha, motivo del diagnóstico, tratamientos previos, tratamiento actual y tiempo que lleva con el mismo. Estos datos se constataron con la historia clínica obrante en el Servicio de Infecto-

FIGURA 1  
*Pacientes según la década de nacimiento*



logía. El estudio se llevó a cabo durante el período de julio a septiembre de 2002, seleccionándose todos los pacientes ambulatorios con tratamiento antirretroviral.

Los antirretrovirales que se dispensan gratuitamente en el hospital son los contemplados en el vademécum del Programa Nacional de Lucha contra el SIDA dependiente del Ministerio de Salud de la Nación, y están destinados a todos los pacientes que carecen de cobertura médica.

### Resultados y Discusión

Nuestro estudio incluyó un número total de 159 pacientes de los cuales el 52,8% (n = 84) fueron hombres (edad promedio: 37 ± 7 años), seguido por las mujeres (n= 65) con un 40,9% (edad promedio: 34 ± 6 años) y el 6,29% (n= 10) restante correspondió a los niños (edad promedio: 6 ± 3 años).

Nuestros resultados indican que la relación hombre/mujer fue de 1,3. Según el Programa Nacional de SIDA de nuestro país esta relación era del orden de 2,7 en el año 2002 (2).

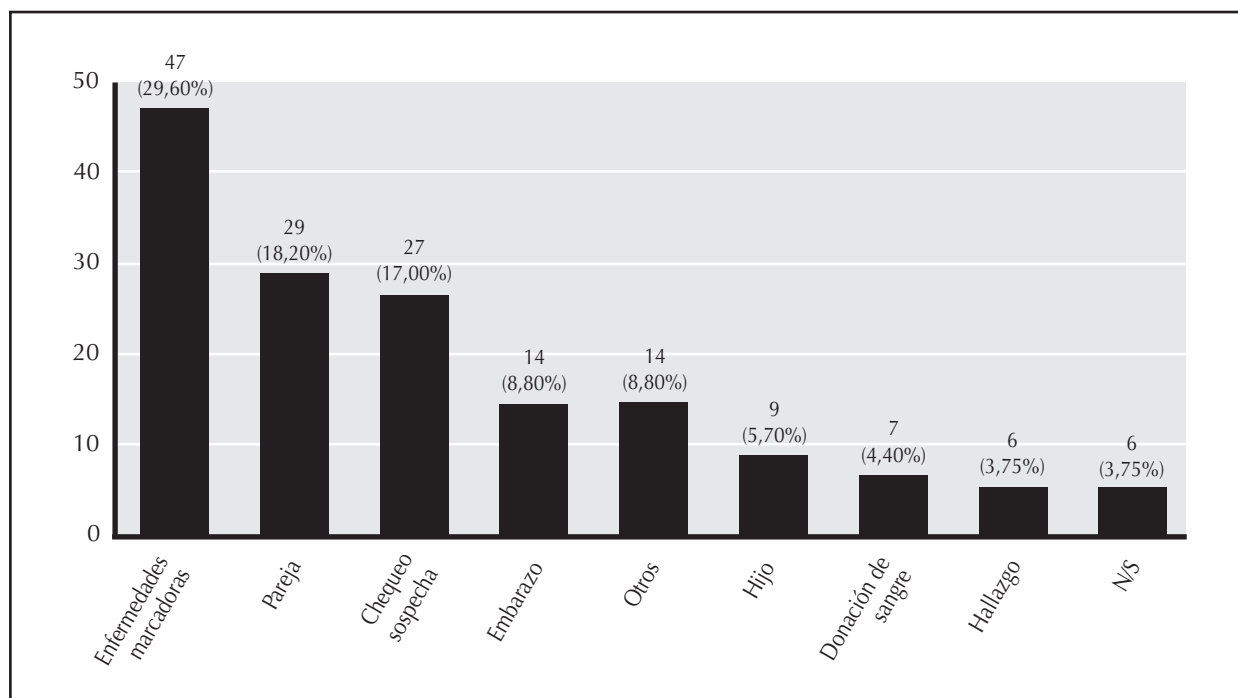
Luego analizamos la distribución de

pacientes según la década de nacimiento (Figura 1), y se observó que el 79% de los pacientes (n=126) correspondían a las décadas de los años '60 y '70, estos datos serían coincidentes con las notificaciones hechas hasta la fecha, según el Ministerio de Salud de la Nación (2).

Con los resultados obtenidos durante el seguimiento de los pacientes podemos inferir que los pacientes estudiados habrían contraído la enfermedad durante su adolescencia/juventud (1980-1995), ya que en la década del '80 aparecen los primeros casos de la enfermedad en el mundo y en nuestro país. Teniendo en cuenta que el primer caso notificado en la Argentina fue en 1982 (1), es lógico suponer que no existía suficiente información en esos años sobre el HIV y además surgía como fenómeno social el uso de drogas intravenosas y relaciones sexuales ocasionales sin protección, lo que se sabe son consideradas las vías de transmisión más predominantes.

El porcentaje de niños infectados en nuestro grupo de pacientes es de 6,29% que se asemeja a los casos registrados en el país (7%) (1).

FIGURA 2

*Motivo del Diagnóstico*

El primer caso de un niño diagnosticado con HIV fue en 1995 (Tabla 1), lo que evidencia la transmisión vertical del virus si se tiene en cuenta que recién en 1996 comienza la aplicación de la norma nacional en perinatología.

Los casos diagnosticados desde 1986 hasta el 2002 se muestran en la tabla 1. Como se puede observar hubo un incremento paulatino en los casos detectados alcanzando su máximo en el año 1996. Estos resultados coinciden con la tendencia anual de los pacientes HIV/SIDA registrados en nuestro país durante el período 1982-2002. Cabe señalar que en este patrón se observó también un pico máximo en 1996, debido probablemente a la propagación de la enfermedad y al avance de la medicina para su detección (2). En los años siguientes se observó una disminución de los casos notificados coincidiendo con la aplicación en 1997 de la terapia HAART (tratamiento antirretroviral de alta eficacia) (3).

En la figura 2 se muestra que las enfermedades marcadoras son la causa más frecuente por la cual se diagnosticó la enfermedad correspondiéndoles un valor del 30%. Tam-

bién se puede observar que la mayoría de los pacientes fueron diagnosticados por una causa secundaria y sólo el 17% fueron diagnosticados por voluntad propia. Estos resultados nos indican que aún hoy existe por parte de la población falta de concienciación, cierto temor a conocer un resultado positivo y/o desconocimiento que una persona de aspecto saludable pueda estar infectada.

Nuestros datos indican que el 21,5 % del total de las mujeres del estudio (n= 65) fueron diagnosticadas precozmente en el embarazo, teniendo en cuenta que la normativa vigente establece la conveniencia del test de HIV en mujeres embarazadas.

En cuanto a los esquemas de tratamiento, éstos responden a las guías de recomendación general (4), siendo la triple terapia la combinación más utilizada (87,40 %). Dentro de este grupo la utilización de inhibidores de transcriptasa reversa análogos de nucleósidos (ITRN) con: inhibidores de transcriptasa reversa no nucleósidos (ITRNN) fue de casi un 70 %, con inhibidores de proteasa (IP) fue de un 29,50 % y por último la combinación con

TABLA 1

*Cantidad de hombres, mujeres y niños por año de diagnóstico*

Año de diagnóstico	Hombres	Mujeres	Niños	Totales
1986	2	0	0	2
1987	2	0	0	2
1988	0	0	0	0
1989	1	0	0	1
1990	3	1	0	4
1991	1	1	0	2
1992	5	4	0	9
1993	3	3	0	6
1994	6	2	0	8
1995	5	4	1	10
1996	9	9	2	20
1997	4	6	2	12
1998	5	8	1	14
1999	12	8	0	20
2000	11	12	2	25
2001	8	4	2	14
2002	7	3	0	10
<b>Totales</b>	<b>84</b>	<b>65</b>	<b>10</b>	<b>159</b>

Abacavir (único esquema compuesto de tres ITRN) fue del 0,7%.

Es relevante el uso de Nevirapina (71 %) dentro del esquema triple en asociación con no nucleósidos (1 ITRNN + 2 ITRN), mientras que con los IP (2 ITRN + 1 IP) no hay mayor diferencia entre el Nelfinavir (48 %) y el Indinavir (43,90 %) siendo éstos los utilizados en el tratamiento triple.

Existe un 10 % de pacientes (n=16) que reciben terapia cuádruple, de los cuales hay que destacar que el 81,3 % (n=13) han tenido anteriormente otros esquemas de tratamiento (pacientes no naïve).

Por otro lado no hubo diferencias significativas entre pacientes naïve (n=74) y no naïve (n=85), y aproximadamente la mitad del total de pacientes (n=76) se encontraban dentro del primer año de tratamiento con el mismo esquema antirretroviral, siendo la mayoría pacientes no naïve (n=49).

### Conclusiones

Los resultados preliminares obtenidos en este trabajo nos muestra la importancia de

analizar y conocer los datos del paciente ambulatorio con HIV a los fines de conocer la muestra poblacional y poder brindar atención farmacéutica a estos pacientes.

### Bibliografía

1. Benetucci, J. (2001) "SIDA y enfermedades asociadas", Ed: Fundación de Ayuda al Inmunodeficiente (FUNDAI), 2ª Ed, Buenos Aires, Argentina, Capítulo 2, Págs.:15-32.
2. Programa Nacional de Lucha contra los Retrovirus del Humano, SIDA y ETS (2002) "Boletín sobre el SIDA en la Argentina". Ministerio de Salud de la Nación, Buenos Aires, Argentina. Año IX, N° 21, Págs.:4-40.
3. Gatell, J.M., B. Clotet, B. Podzamczer, J.M. Miró & J. Mallolas. (2000) "Guía Práctica del SIDA", Ed.: Masson, 6a.ed, Barcelona, España, Capítulo 5, Págs.:89-110.
4. Bartlett, J. & J. Gallant. (2003) "Medical Management of HIV Infection", Ed.: Johns Hopkins University, Baltimore, U.S.A, Capítulo 4. Págs.:49-115.

# Atención farmacéutica y farmacovigilancia

Rev. O.F.I.L. 2004, 14;2:28-32

SEDEÑO ARGILAGOS CC

Profesora Titular. Coordinadora Maestría Farmacia Clínica  
Instituto de Farmacia y Alimentos.  
Universidad de La Habana. Cuba.

## Resumen

La Farmacovigilancia, es una especialización surgida en la década del 60 del siglo XX, en respuesta a los relevantes fracasos terapéuticos ocurridos con la introducción de nuevos fármacos que integraron el arsenal farmacoterapéutico disponible para atender los procesos salud-enfermedad de la población. Organizaciones nacionales e internacionales responsables de salud, crearon las bases para la detección temprana y oportuna de las reacciones adversas a los medicamentos, aplicando diversas metodologías de investigación, siendo la notificación espontánea una de las más utilizadas a nivel mundial. Sin embargo, los resultados obtenidos durante más de 40 años de su aplicación, han demostrado que aún sigue siendo un problema de salud la iatrogenia provocada por los efectos adversos de los medicamentos. La Atención Farmacéutica, especialización surgida en 1990, implica que el profesional farmacéutico mediante una interacción directa con el paciente, atienda todas las necesidades de éste en relación con los medicamentos y garantice su uso racional, mediante la prevención, detección y solución de todos los problemas relacionados con la farmacoterapéutica prescrita. En el presente trabajo se demuestra mediante un análisis integrador, tomando como base las estrategias de trabajo de ambas especializaciones, que la atención asistencial al paciente específico, aplicando una farmacovigilancia individualizada, contribuye a garantizar el Uso Racional de los Medicamentos, con la obtención de los máximos beneficios y mínimos riesgos en los tratamientos farmacoterapéuticos prescritos.

**Palabras clave:** Farmacovigilancia, Atención Farmacéutica, Reacciones adversas a medicamentos, Uso Racional de Medicamentos.

---

Correspondencia:  
C. Caridad Sedeño Argilagos  
Instituto de Farmacia y Alimentos.  
Universidad de La Habana. Cuba.  
e-mail: caridad.sedeno@infomed.sld.cu



# Pharmaceutical care and Pharmacovigilance

## Summary

Pharmacovigilance as a specialization takes place in the 60s decade of the twentieth century, in answer to the relevant therapeutical failures that occurred with the introduction of new drugs which integrated the lines of available therapeutical-drugs to take care of the process of health sickness of the population. The national and international organizations responsible of the public health, created the basis which allowed the early and opportune detection of the adverse reactions of the drugs, applying several methodological investigations, being the spontaneous notification one of the most spreaded in the world. However the results we have obtained during more than 40 years of the application have shown that it still continues being a health problem the iatrogenia provoked by adverse effects of the drug. The philosophy of the exercise of the Pharmaceutical Care emerged in 1990, means that the pharmaceutical profession by a direct interaction with the patient to care for his necessities in relation with his drugs and to guarantee the rational use of them by the prevention, detection and the solution of all the problems related with the pharmacotherapeutic prescribed. The objective of this work is to show by an integrated analysis, taking as the base, the strategies of work of both specializations, the care of the specific patient, applying an individual pharmaceutical search. This contributes to guarantee the rational use of the drugs with the best benefits and the less risk in the pharmacotherapeutical prescribed treatments.

**Key words:** Pharmacovigilance, Pharmaceutical Care, Adverse Reaction to Drugs, Rational Use of Drugs.

## Introducción

Las últimas 4 décadas del siglo XX, marcaron un cambio significativo en el desempeño de las profesiones médico-farmacéutica, provocado por la incorporación de numerosos y diversos fármacos con múltiples efectos terapéuticos que favorecieron el alivio, la mejoría o la cura de enfermedades que hasta ese momento, no tenían tratamientos específicos (1). Sin embargo, más temprano de lo esperado, comenzaron a ponerse de manifiesto, efectos indeseables provocados por los mismos, bien por insuficientes investigaciones previas a su comercialización, o por el uso inadecuado de que fueron objeto. Ejemplo clásico que es necesario mencionar, fue la epidemia de focomelia, por el uso de talidomida

durante el embarazo, hecho que dio lugar al surgimiento de la Farmacoepidemiología como especialidad, dentro de la cual se enmarca la Farmacovigilancia, especialización que centra su atención en la prevención, detección y tratamiento de las reacciones adversas a los medicamentos (RAM) (2).

Con el transcurso de los años, esta especialización ha continuado sus investigaciones, y múltiples son las metodologías desarrolladas para lograr sus objetivos en los contextos nacionales e internacionales, donde las infraestructuras creadas con estos fines, se perfeccionan continuamente trazando estrategias de trabajo que permitan dar respuestas más efectivas a las reconocidas iatrogenias provocadas por los medicamentos, donde está demostrado que cuando las RAM se presen-

tan, generalmente ha existido un uso irracional, bien por una inadecuada prescripción, o bien regido por una automedicación irresponsable.

Paralelamente en el período mencionado, se desarrollaron especialidades como la Farmacología Clínica y la Farmacia Clínica, cuyos objetivos se encontraban dirigidos a trazar estrategias farmacoterapéuticas que garanticen el Uso Racional de los Medicamentos (URM), siendo los profesionales responsables de su cumplimiento, los médicos y los farmacéuticos (3).

Después de 30 años de arduo trabajo y experiencia acumulada, los indicadores internacionales continuaban mostrando cifras alarmantes de los graves efectos provocados por el uso irracional de los medicamentos, y es precisamente en el año 1990, que el investigador norteamericano Charles Hepler, formuló la filosofía del ejercicio de la Atención Farmacéutica, asignándole un papel protagónico al profesional farmacéutico, mediante la actividad asistencial que el mismo debe realizar en su práctica habitual, en una interacción directa con el paciente, para el control y atención de todas las necesidades que éste presente relacionada con los medicamentos (4).

O sea, la Atención Farmacéutica implica la actividad asistencial personalizada del farmacéutico, donde la actividad de Farmacovigilancia tiene que ser incorporada al servicio prestado, con el objetivo de preservar, mejorar y evitar, todos los Problemas Relacionados con los Medicamentos (PRM), donde los efectos indeseables de los mismos, constituyen más de la cuarta parte de los PRM que se presentan durante el ejercicio de esta actividad, lo cual se encuentra plenamente recogido en la amplia literatura referida por investigadores de gran prestigio (5, 6).

Por estas razones, en el presente trabajo se realiza un análisis integrador de todas las acciones que hasta el presente se encuentran vinculadas con esta temática, y mediante una reflexión, demostrar la necesaria interrelación de estas diversas especialidades, pues a pesar de que se está en los comienzos del siglo XXI, las RAM continúan siendo un problema de salud no resuelto, que conspira con el URM.

### Análisis Integrador

El desarrollo científico técnico alcanzado durante la primera mitad del siglo XX, permitió un vertiginoso desarrollo de la industria farmacéutica, con la incorporación de nuevos medicamentos, que contribuyeron a mejorar significativamente las expectativas de salud de la población. Entre los grupos terapéuticos que fueron incorporados al arsenal farmacoterapéutico desde fines de la década del 40, merecen mencionarse los antimicrobianos, los cuales durante más de 30 años, resultaron fármacos milagrosos que curaron enfermedades infecciosas de alta mortalidad, como la tuberculosis, para la cual en aquellos momentos no existía un tratamiento efectivo (7, 8).

La euforia vivida en las décadas del 50 y del 60 con las salidas al mercado de nuevos medicamentos, rápidamente llamó a la reflexión de todos los investigadores y responsables de salud a nivel internacional. Se tienen reportes de artículos científicos de la época, en que se recogían de forma muy discreta, efectos indeseables o efectos secundarios provocados por nuevos fármacos, sin embargo, marcó un hito internacional la mencionada epidemia de Focomelia, la cual puso en evidencia la necesidad de trazar políticas dirigidas al control y uso correcto de los medicamentos. Se creó en 1968 el Centro Colaborador Internacional de la OMS, responsable del Programa Internacional de Farmacovigilancia, radicado inicialmente en los Estados Unidos de Norteamérica, y trasladado en 1972 hacia su destino definitivo en Uppsala, Suecia.

Como principal herramienta de trabajo para la prevención y detección de RAM, se ha dispuesto a través de los años, de la metodología de los reportes mediante notificación voluntaria, cuyos pioneros fueron las organizaciones de salud del Reino Unido, y la reconocida notificación mediante la Tarjeta Amarilla (9). Posteriormente surgieron otras metodologías de trabajo, que han contribuido a enriquecer las vías para el desarrollo de esta especialidad.

Simultáneamente se definen otros campos de acción del especialista en medicamentos, como es el desarrollo de la Farmacia Clínica, la cual conceptualmente define al profesional farmacéutico integrado al equipo de salud y



encargado como especialista en medicamentos de asesorar y orientar la farmacoterapia correcta al paciente y la Farmacología Clínica, cuyos profesionales constituyen los responsables de darle seguimiento a los fármacos recién incorporados a la terapéutica, desde que son realizados los Ensayos Clínicos, hasta que son introducidos en la Práctica Clínica Habitual.

En 1981 se fundó en Ginebra la organización AIS (Acción Internacional de Salud) con el objetivo de promover el URM (10), realizando hasta el presente reuniones periódicas en diversos continentes, para el control, chequeo y toma de decisiones relacionadas con esta temática. Otra acción importante a destacar de los organismos internacionales que rigen las políticas salud, fue la creación en 1990 de la Red Internacional para el URM (INRUD), que se ocupa de preparar, aprobar y difundir investigaciones de grupos nacionales multiinstitucionales y multidisciplinarios para mejorar el uso de los medicamentos en los países en desarrollo (11). En todas estas actividades existió un consenso general, en que se proponen entre otras, acciones concretas para el desempeño del nuevo enfoque del profesional farmacéutico, como son: necesidad de integrar a los profesionales farmacéuticos al equipo de salud, el perfeccionamiento de los planes de estudios de pregrado, el diseño de cursos de superación postgraduada, la existencia de organizaciones nacionales capaces de dirigir esta actividad, con representantes en los diferentes niveles de atención y retroalimentación que permita establecer toma de decisiones e intervenciones.

Sin embargo, la literatura científica continúa abordando sistemáticamente esta situación no resuelta por su alta incidencia sobre la morbimortalidad de la población, a pesar de todos los esfuerzos y los recursos dedicados con estos fines, donde en la actualidad, la meta que se persigue al aplicar tratamientos farmacoterapéuticos es "maximizar los beneficios y minimizar los riesgos".

Baste con mencionar reportes tan tempranos como el de Ogilvie y Ruedy en 1967 (12), que en un estudio con 731 pacientes de Canadá, detectaron que el 18 % de los mismos, sufrió de RAM. Greenblatt en 1973 (13) en un estudio de 788 pacientes tratados con espiro-

no lactona, reportó que el 20,8 % de los pacientes presentaron hiperpotasemia; otro ejemplo de los tantos descritos en la literatura a través de estos 40 años, fue el reporte de Lakshmanan y col. en 1986 (14), los cuales estudiaron 834 ingresos hospitalarios, en donde el 4,2 % de los mismos el motivo de hospitalización fue por RAM, y más recientemente L. L. Leape en 1997, reconoce que muchas de las iatrogenias que padecen los pacientes hospitalizados, son provocadas por errores debido a defectos del sistema en el cual se trabaja, y que para reducir los mismos, se requiere una mayor acción de las organizaciones líderes de la actividad, y el reconocer que los errores son evidencias de las deficiencias de los sistemas y no deficiencias de los pacientes que reciben el servicio de salud (15).

Analizando toda la información hasta aquí descrita, y consciente de que las directrices y propósitos para garantizar el URM hasta el presente no han dado los frutos esperados, se impone que se reflexione acerca de la filosofía del ejercicio de la Atención Farmacéutica, planteada por Charles Hepler y col. en 1990 donde define que "la Atención Farmacéutica es el ejercicio del profesional farmacéutico que comporta una interacción directa del farmacéutico con el paciente, con la finalidad de atender las necesidades de éste en relación con los medicamentos".

Mediante el servicio asistencial personalizado, el farmacéutico es responsable de garantizar que todo el tratamiento farmacológico del paciente sea el apropiado, el más efectivo, el más seguro disponible, de fácil administración y que sea capaz de identificar, prevenir y resolver los PRM. Para cumplir a cabalidad estos objetivos, este profesional debe tener una sólida preparación científico técnica, debe incorporar conocimientos de otras especialidades y un dominio pleno de los conceptos relacionados con la farmacovigilancia.

Es obvio que en el ejercicio de la Atención Farmacéutica, todos los PRM potenciales o reales que pueda presentar el tratamiento farmacoterapéutico del paciente, no constituyen reacciones adversas medicamentosas, pero si ha sido demostrado y documentado durante los 14 años que esta actividad lleva ejerciéndose, que las mismas tienen una alta prevalen-

cia y representan entre un 20-30 % de todos los PRM analizados (5).

### Conclusiones

La integración de los resultados del ejercicio de la Atención Farmacéutica y de los programas de Farmacovigilancia regionales e internacionales, permitirá optimizar las estrategias diseñadas para garantizar el URM.

### Bibliografía

1. Reekie WD, Weber MH. Profits, politics and drug. Nueva York, Macmillan. 1979.
2. Laporte JR, Tognoni G. Principios de epidemiología del medicamento. Barcelona, Salvat. 1993:95.
3. Velasco A. Introducción a la Farmacología Clínica. Ed: Simancas Ediciones S.A., Valladolid. 1997:12.
4. Cipolle RJ, Strand LM, Morley PC. El ejercicio de la Atención Farmacéutica. Ed: McGraw-Hill. Interamericana de España, Madrid. 1999.
5. Tomechko, M.A., Strand, L.M., Morley, P.C., Cipolle, R.J. Q and A from the pharmaceutical care Project in Minnesota. Am Pharm 1995; NS35:30-39.
6. Correa Salde V, Armando P, Solá N. Información sobre medicamentos y su relación con el Programa Dáder de Seguimiento Farmacoterapéutico. O.F.I.L. 2003, 13;1:51-56.
7. Fletcher C. Primer uso clínico de la penicilina. En: Laporte J, Laporte JR, eds. Avances en terapéutica, vol 14. Barcelona: Salvat, 1986: 111-5.
8. Streptomycin in Tuberculosis Trials Committee of the Medical Research Council. Streptomycin treatment of pulmonary tuberculosis. Br Med J 1948; 2:769-82.
9. Métodos en Farmacología Clínica. Organización Panamericana de la Salud. PNSP/91-15. 1992:336
10. Van der Heide B, Hodgkin C. Acción Internacional para la Salud: formación de redes para el uso racional de los medicamentos. Boletín de Medicamentos Esenciales. Organización Mundial de la Salud. 1997;24:9-10.
11. Lee D. La Red Internacional para el Uso Racional de los Medicamentos. Boletín de Medicamentos Esenciales. Organización Mundial de la Salud. 1997;24:7-8.
12. Ogilvie RI, Ruedy J. Adverse drug reactions during hospitalization. Can Med Assoc J 1967;97:1450-1457.
13. Greenblatt DJ, Koch-Weser J. Adverse reactions to spironolactone. A report from the Boston Collaborative Drug Surveillance Program. JAMA 1973;225:40.
14. Lakshmanan MC, Hershey CO, Breslau D. Hospital admissions caused by iatrogenic disease. Arch Intern Med 1986;146:1931-1934.
15. Leape LL. A systems analysis approach to medical error. J Eval Clin Prac. 1997;3(3):213-22.

# El Quitosano: usos farmacéuticos y biológicos

Rev. O.F.I.L. 2004, 14;2:33-42

VEIGA OCHOA MD\*, RUIZ CARO R\*\*

\*Profesora Titular de Universidad.

\*\*Licenciado en Farmacia. Alumno de Tercer Ciclo.

Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica.  
Facultad de Farmacia.  
Universidad Complutense de Madrid. España.

## Resumen

El quitosano es un polisacárido natural, biodegradable y biocompatible, que se obtiene principalmente a partir de la quitina, sustancia muy abundante en la naturaleza. Debido a esta circunstancia y a su baja toxicidad, se puede utilizar como excipiente de uso farmacéutico y también aprovechar las acciones biológicas o farmacológicas que presenta por sí mismo.

Entre los usos farmacéuticos más comunes del quitosano se pueden citar su acción aglutinante, disgregante y como polímero para recubrimiento. Así mismo, se encuentra en fase de investigación su aplicación como excipiente capaz de proporcionar liberación controlada de fármacos en sistemas hinchables y, debido a su capacidad de formar geles, se le están atribuyendo nuevos usos como modulador de la liberación de genes y péptidos para administración oral, para aumentar la absorción de éstos.

Las acciones como hipocolesterolemizante, antimicrobiano y cicatrizante de heridas son algunos de los posibles usos terapéuticos del quitosano.

*Palabras clave:* quitosano, liberación controlada, usos terapéuticos.

---

Correspondencia:  
M<sup>a</sup> Dolores Veiga Ochoa  
Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica  
Facultad de Farmacia  
Universidad Complutense de Madrid. España  
e-mail: mdveiga@farm.ucm.es

# *Chitosan: pharmaceutical and biological uses*

## *Summary*

Chitosan is a natural, biodegradable and biocompatible polysaccharide, which is mainly obtained from chitin, this substance is very abundant in the nature. Due to this circumstance and its low toxicity, chitosan is being used as a pharmaceutical excipient, as good as a biologically active agent. Chitosan exhibits pharmaceutical uses, some of them include binding, desintegrating and tablet coating properties. The polymer has also been investigated as a potential adjuvant for swellable controlled drug delivery systems and due to the ability of chitosan to form gel, thereby it has novel uses as to modulate the gene and peptide drug delivery administration via the oral route as well as its absorption enhancing effects. Some therapeutics uses of the chitosan are cholesterol lowering, wound healing and antimicrobial activity.

*Key Words:* chitosan, controlled delivery, therapeutics uses.

## **Introducción**

La materia prima de la que se obtiene el quitosano es la quitina, sustancia de origen natural, la cual químicamente es un polisacárido que se encuentra ampliamente distribuido en la naturaleza, formando parte del exoesqueleto de crustáceos e insectos a los que les confiere rigidez e impermeabilidad. También se encuentra en algunos hongos (1). La obtención de quitosano a partir de la quitina es a través de un proceso de desacetilación parcial. Así pues, el quitosano es un copolímero de N-acetilglucosaminas y glucosaminas. Bajo el epígrafe quitosano se incluye una serie de polímeros de diferentes pesos moleculares (50 KDa a 2000 KDa), viscosidades y grado de desacetilación (40-98%) (2). En la Figura 1 se muestran las estructuras químicas de quitina y quitosano (3).

El quitosano se produce, a gran escala, en diferentes partes del mundo como Japón, América del Norte, Polonia y Rusia. La quitina se obtiene principalmente de cangrejos y langostinos y siempre, sea cual sea la especie utilizada, no varía la composición química; sin embargo hay que realizar ajustes durante el proceso para que el producto sea de calidad constante (4).

El método de fabricación básico del quitosano consiste en triturar en primer lugar los exoesqueletos para facilitar el proceso de eliminación de proteínas y minerales adheridos, como carbonato cálcico y carbonato potásico, mediante el tratamiento con álcali (desproteínización con solución acuosa diluida de NaOH) y ácido (descalcificación con solución acuosa diluida de HCl). Posteriormente, se lleva a cabo una decoloración con una solución acuosa al 5% de permanganato potásico y ácido oxálico o mediante exposición a la luz solar. De esta forma se obtiene la quitina, la cual se deseca para poder ser almacenada como un producto intermedio estable. Posteriormente, se procede a la desacetilación de la quitina obteniendo varios tipos de quitosano. En este proceso, la quitina se trata con una solución concentrada de NaOH (40-50%) a alta temperatura (4-6) (Fig. 2).

### *Propiedades físico-químicas del quitosano*

Debido a su alto peso molecular y a su estructura lineal no ramificada, el quitosano es un potente agente viscosizante en medio ácido y se comporta como un material pseudoplástico, con viscosidad dependiente de la agitación. La viscosidad de las soluciones de

quitosano aumenta al incrementar la concentración de éste, mientras que disminuye al elevar la temperatura y el grado de desacetilación del producto.

Es insoluble a pH alcalino y neutro, siendo soluble sólo en ácidos, sobre todo en ácidos orgánicos (4), presentando solubilidad limitada en ácidos inorgánicos. En disolución, los grupos amino del polímero se protonan dando como resultado un polisacárido soluble cargado positivamente ( $R-NH_3^+$ ). Por otra parte, las sales de quitosano (con glutamato o cloruro) son solubles en agua, siendo la solubilidad dependiente del grado de desacetilación del quitosano. Así, con bajo grado de desacetilación, llega a ser soluble hasta pH = 9, mientras que con un grado de desacetilación alto es soluble hasta pH = 6,5 (7).

La solubilidad también se encuentra influenciada por la adición de sales a la solución, viéndose que al aumentar la fuerza iónica del medio, menor es la solubilidad (7). Esto se debe, a que el quitosano en solución, tiene una conformación extendida al repelerse las cargas (+) desacetiladas de cada unidad, de las unidades de glucosamina vecinas. Al adicionar electrolitos se reduce este efecto, dando una conformación en espiral al azar. Si se aumenta mucho la concentración de electrolitos en el medio, habrá una sobresaturación, dando lugar a la precipitación del quitosano desde la solución (4).

Se está investigando el uso de quitosano para numerosas aplicaciones farmacéuticas (2, 8), de las cuales algunas se citan a continuación.

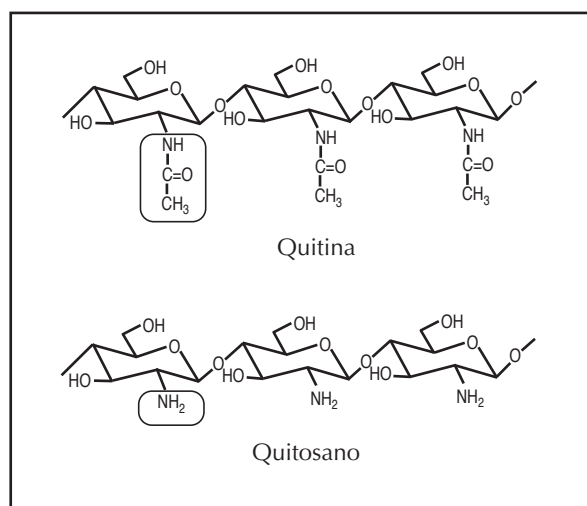
#### *Liberación de fármacos*

Gracias a la compatibilidad del quitosano con muchos compuestos orgánicos como surfactantes, almidones, sales de amonio cuaternario, polímeros catiónicos y no iónicos y aniones polivalentes, se pueden formar geles y precipitados.

La naturaleza catiónica del polímero permite formar complejos con fármacos o excipientes de carga opuesta, con lo cual se modifican algunas de sus características físico-químicas. La reacción del quitosano con aniones polivalentes, da lugar a uniones tanto en medio ácido, básico como neutro, originando

FIGURA 1

### *Estructura de la quitina y del quitosano (3)*



con estos contraiones la formación de geles ionotrópicos de quitosano (4).

El quitosano se ha estudiado por su posible papel en la liberación controlada de principios activos por su habilidad para formar geles, pero también, se le ha visto utilidad en formas de dosificación de liberación rápida. Se ha ensayado el polímero con un alto grado de desacetilación, como excipiente para comprimidos, pero esta aplicación es limitada, debido a que no presenta propiedades reológicas y de compresibilidad adecuadas (9).

Kristmundsdottir et al han incorporado diltiazem HCl en comprimidos matriciales de quitosano con otros excipientes tales como lactosa, alginato sódico, carbopol 934, ácido cítrico, etc., y han estudiado las características farmacotécnicas de dichos comprimidos y la influencia de los excipientes en el perfil de liberación del fármaco. Así, la incorporación de carbopol 934 y ácido cítrico produce comprimidos de friabilidad y dureza mayores que los comprimidos preparados con quitosano como único excipiente. Sin embargo, el laurilsulfato sódico (LSS) y la lactosa provocan el efecto contrario. Se ha comprobado que la incorporación de LSS retrasa la liberación de diltiazem HCl y con el aumento de la concen-



tracción del tensoactivo se reduce el perfil de liberación del fármaco. La presencia de ácido cítrico provoca un aumento en la velocidad de cesión del diltiazem HCl, debido probablemente a la formación de un complejo hidrosoluble quitosano/ácido cítrico (10).

Upadrashta et al han investigado la posible utilización de quitosano como agente aglutinante en comprimidos de maleato de clorfeniramina. Así, al incorporar un 2% de este excipiente a la formulación se obtienen comprimidos con buenas propiedades físicas y un porcentaje de fármaco disuelto del 75% en 5 minutos. Pero al incrementar la proporción de quitosano hasta un 5% se produce un retraso en la cesión del fármaco obteniéndose una disolución del 30% en el mismo período de tiempo (11). Así mismo, al utilizarlo al 2% y al 4% en comprimidos de sulfametoxazol, se observa liberación sostenida in vivo frente a formulaciones convencionales (12).

La quitina y el quitosano son vehículos útiles para obtener una liberación sostenida de algunos fármacos. Así, se puede obtener liberación a velocidad constante, con una cinética de orden 0, de indometacina y papaverina-HCl al dispersar estos fármacos en geles secos de quitosano (13).

Se han formulado gránulos formados por una mezcla de indometacina/quitosano 1:2 p/p y se ha comparado su cesión con la obtenida a partir cápsulas convencionales. Se observa una liberación sostenida desde los gránulos, en contraste con la rápida liberación desde las cápsulas convencionales. Se pone de manifiesto que la velocidad de liberación se puede controlar al variar las proporciones de fármaco y quitosano, de forma que al aumentar el contenido de quitosano en los gránulos disminuye la liberación de indometacina al llevar a cabo el estudio in vivo. Los gránulos proporcionan unos niveles plasmáticos sostenidos de indometacina frente al pico plasmático obtenido con las cápsulas convencionales. Así, al formular la indometacina con quitosano se puede obtener una acción prolongada y una reducción en los efectos secundarios. Además el AUC (0-8 h) de los gránulos da un valor ligeramente mayor que las cápsulas comercializadas convencionales. Esto puede ser debido a la baja velocidad de liberación

desde los gránulos y el mayor tiempo de residencia en el estómago (14).

Los sistemas microparticulares de quitosano parecen tener determinadas ventajas para la administración oral, parenteral y sobre mucosas de algunos fármacos. Genta et al han preparado microesferas de ketoprofeno utilizando quitosanos de diferentes pesos moleculares. Al combinar el quitosano de bajo peso molecular con el de alto peso molecular obtienen liberación controlada de ketoprofeno durante un período de más de 48 horas. El uso de mezclas de quitosano permite obtener micropartículas con buena eficacia de encapsulación, independientemente de las proporciones polímero/fármaco (15).

En el caso de propranolol-HCl se puede obtener un retraso en su liberación al formularlo con quitosano, dada la capacidad de este polímero de gelificar en medio ácido. El retraso en la liberación del fármaco es proporcional al contenido de quitosano en la formulación y al grado de desacetilación del mismo (16).

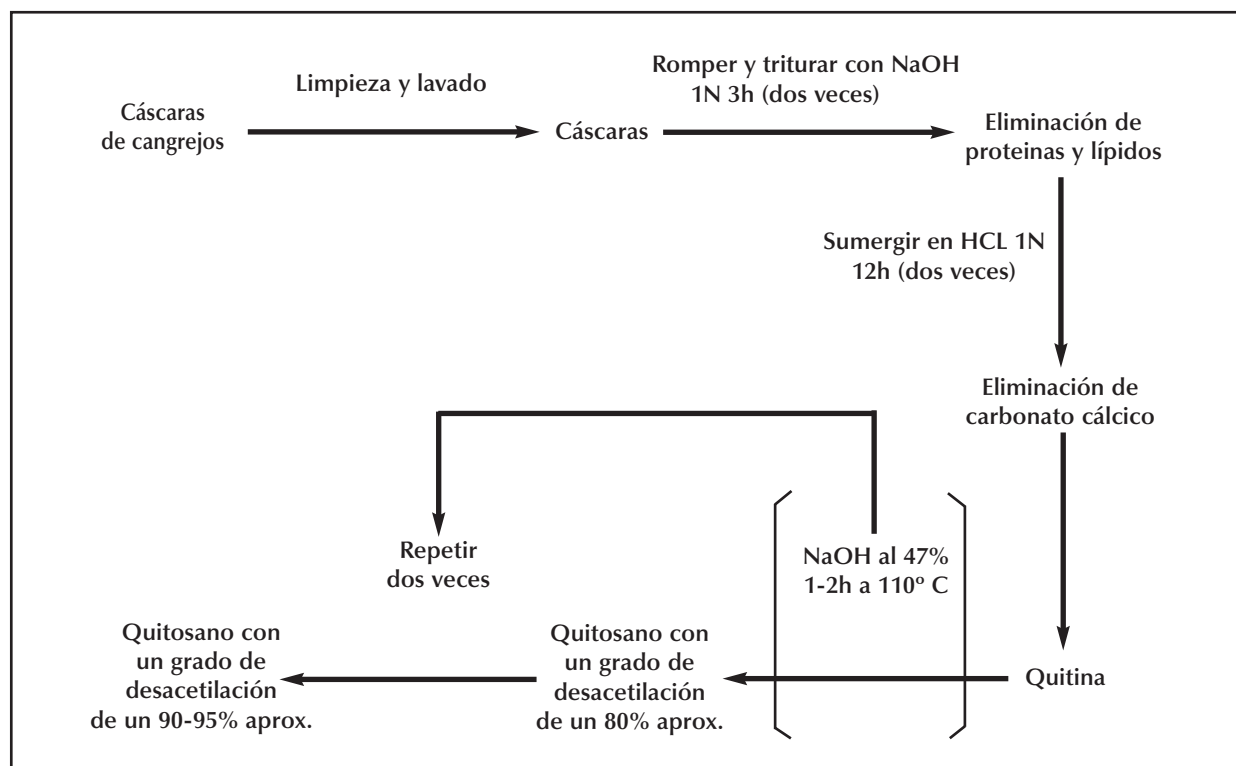
La adición de alginato sódico a comprimidos de quitosano proporciona una liberación más prolongada en el tiempo de varios fármacos (17). Se ha utilizado el complejo quitosano/tripolifosfato sódico para recubrir gránulos de teofilina y así se obtiene una liberación controlada del fármaco, lo que se consigue por un proceso de hinchamiento de la cubierta de los gránulos al transcurrir por el tracto digestivo. La incorporación de glutaraldehído a la cubierta permite un endurecimiento de la misma, hecho que se traduce en un retraso en la liberación de la teofilina de los gránulos (18).

La formulación de teofilina con un 10% de quitosano, 5% de ácido cítrico y un 1% de carbomer 934P permite obtener comprimidos erosionables tipo matriz hidrocoloidal que producen una liberación sostenida de fármaco durante 24 horas, al originarse una capa de pseudogel cuando se ponen en contacto con agua (19).

La mezcla de una solución de quitosano con carboximetildextrosa sódica da lugar a la formación de un complejo insoluble en agua atribuido a la interacción de los grupos amino (NH<sub>3</sub><sup>+</sup>) del quitosano con los grupos carboxilo (COO<sup>-</sup>) de la carboximetildextrosa sódica (20).

La formación de un complejo polielectrolí-

FIGURA 2  
 Fabricación del quitosano (6)



tico (PEC) entre quitosano y pectina ha sido estudiado por Macleod et al. Se ha comprobado la formación de este PEC a  $\text{pH}=5$ , cuando las proporciones de quitosano y pectina son 1:2 y 1:3 (21). Meshali y Gabr han preparado formulaciones de clorpromacina-HCl con quitosano, incorporando pectina ó goma arábica. Al poner en contacto dichas formulaciones con un medio acuoso se producen complejos interpoliméricos que permiten modular la liberación del fármaco (22).

Se comprueba que desde hidrocoloides y geles de quitosano se obtiene un perfil de liberación de cinética de orden 0 de lidocaína y sus sales, en los que tanto la cantidad de quitosano como el grado de desacetilación del mismo influyen en la liberación de estos fármacos (23).

Al preparar geles de ácido láctico y quitosano con diferentes grados de desacetilación se comprueba que el quitosano con mayor grado de desacetilación permite obtener geles

más solubles que los preparados con quitosano de menor grado de desacetilación (24).

Los polímeros mucoadhesivos, para modular la liberación de fármacos deben: 1) aumentar el tiempo de residencia en el lugar de absorción del fármaco, 2) presentar un gradiente de concentración a favor de la absorción del fármaco y 3) actuar en regiones específicas para mejorar y aumentar la biodisponibilidad del fármaco al que acompaña (25). Así, las cargas positivas de la superficie de microesferas de quitosano interaccionan electrostáticamente mediante efecto puente salino con glucoproteínas del mucus o mucosa cargada negativamente (26-27). También se ha comprobado que la adhesividad del quitosano aumenta en presencia de fluidos intestinales (28). Gracias a la adsorción y retención del polisacárido en células de la cavidad oral se ha observado, en estudios in vitro, el enmascaramiento o retraso de unión de la concanavalina A a la lectina (29). Ésto se debe al potencial mucoadhesivo y la alta inhi-

bición de uniones lectina en células (86%) del quitosano (30-32).

Se estudia la mucoadhesividad y penetración de rodamina (un marcador fluorescente) a través del epitelio córneo mediante la fabricación de nanocápsulas de PECL (poli-ε-caprolactona), PECL-polietilenglicol y PECL-quitosano tanto in vitro como in vivo en conejos para aplicarlas al tratamiento de enfermedades como queratitis, conjuntivitis, blefaritis y uveitis. El transporte a través del epitelio es mayor con nanocápsulas de PECL-CS, pero es saturable con el tiempo. Esto se debe a la interacción del recubrimiento mucoadhesivo catiónico con el epitelio córneo que depende de la naturaleza del recubrimiento y que afecta a la interacción y unión a los transportadores epiteliales (33).

Se están desarrollando sistemas nanoparticulares mucoadhesivos recubiertos de quitosano para la liberación de fármacos peptídicos como calcitonina e insulina por vía oral y pulmonar en ratas. Las nanopartículas recubiertas son más efectivas y de acción más prolongada, en comparación con las no recubiertas debido a que, por la mayor mucoadhesividad, se prolonga el tiempo de residencia en los lugares de absorción mejorando así, la liberación controlada y la absorción del fármaco peptídico (34). En nanoesferas de calcitonina administradas a ratas por vía oral la reducción en los niveles de calcio se prolongaba hasta 10 horas. Si a estas nanoesferas se les aplicaba una cubierta de quitosano, se prolongaba la acción del fármaco, reduciendo los niveles de calcio hasta 12 horas, incluso habiendo disminuido la dosis de calcitonina por nanoesfera. Esto se debe a la adhesión del quitosano al mucus del intestino delgado donde el fármaco es liberado lentamente del sistema (35). También al administrar a cobayas por vía pulmonar calcitonina, se obtiene una liberación sostenida de fármaco desde nanoesferas recubiertas de quitosano reduciendo la concentración de calcio unas 24 horas. Si las nanoesferas no llevan recubrimiento de polímero la reducción en los niveles de calcio sólo dura 8 horas. Esto se debe a la capacidad del quitosano para adherirse al tejido pulmonar (36).

Se ha estudiado la posibilidad de utilizar quitosano como vehículo de formulación de

peptidos y otros fármacos para que se liberen específicamente en la zona colónica. Así, Tozaki et al han investigado la posible utilización de quitosano para conseguir formulaciones de insulina de liberación en el colon. Después de administrar a ratas cápsulas de quitosano que contenían 20 UI de insulina se observó que estas cápsulas alcanzaban el intestino grueso entre 6 y 12 horas después de la administración. El seguimiento de niveles plasmáticos de insulina reveló que el efecto hipoglucemiante comenzaba 6 horas después de la administración de la cápsula. Sin embargo, no se apreciaban efectos hipoglucemiantes si se administraba a nivel colónico una solución de insulina con igual dosis a la administrada en forma de cápsulas. Este resultado indica que el quitosano es capaz de mejorar la estabilidad de la insulina en el tracto gastrointestinal (37). Takeuchi et al han estudiado la absorción de insulina a partir de liposomas con recubrimiento de quitosano. El grado de adhesión de los liposomas en el tracto gastrointestinal depende de la cantidad de quitosano en la formulación. Los niveles plasmáticos de glucosa descienden significativamente después de la administración de los liposomas recubiertos y el efecto hipoglucemiante se mantiene durante más de 12 horas, lo que sugiere la posible mucoadhesión de la formulación al tracto gastrointestinal de los animales de experimentación (ratas) debido a la presencia del quitosano (38). La eficacia del 5-ASA (ácido 5-amino salicílico) en el tratamiento de la colitis ulcerosa se vio mejorada si se formula el fármaco en cápsulas con quitosano (39).

La aplicación de quitosano en la liberación de genes permite según Leong et al muchas ventajas, algunas de las cuáles son:

- Incorporación de agentes lisosomolíticos que disminuyen la degradación de ADN en los compartimentos lisosomiales y endosomiales.
- Coencapsulación de otros agentes bioactivos para plásmidos múltiples.

Se está considerando la posible utilización de quitosano como vector no viral para la liberación de genes. Al formular con quitosano el ADN se reduce la degradación de éste por las nucleasas séricas, aumentando su biodisponi-



bilidad, lo que se traduce en un aumento de la expresión de genes (40). Así mismo, si administramos por vía oral ADN formulado con quitosano se obtiene, in vivo, un aumento de la expresión de genes en el epitelio intestinal que sirve para moderar respuestas alérgicas (41).

Los quitosanos de bajo PM disminuyen la degradación del ADN, por la inhibición de la ADNasa II, pudiéndose usar por vía intravenosa, al no ser tóxico, para tratar la leucemia (42).

#### *Propiedades biológicas o farmacológicas del quitosano*

Todos los quitosanos presentan efecto hipocolesterolemiante independientemente del peso molecular. Así, la administración de quitosano con ácido ascórbico produce una disminución de la grasa absorbida, pero cuanto mayor es el grado de desacetilación del quitosano empleado, o mayor es la viscosidad, mayor es su acción sobre la absorción de las grasas de la dieta (43). El mecanismo de acción es porque el quitosano, al pH del estómago, gelifica y ese gel atrapa los lípidos en el intestino dificultando su absorción. Si se combina con ascorbato sódico se aumenta la capacidad gelificante del quitosano y su flexibilidad, incrementándose su poder de atrapar los lípidos que están en el tracto digestivo (44). La consecuencia de este proceso es que al bloquear la absorción de las grasas se inhibe la formación de placas de ateroma, pudiendo disminuir el riesgo de aterosclerosis en individuos con hipercolesterolemia (45).

Al comparar el quitosano con un hipocolesterolemiante ampliamente usado como la colestiramina, se observó que ambos reducían de forma similar el colesterol sérico y el colesterol hepático, pero además el quitosano tiene la ventaja de no producir deterioro de la mucosa intestinal que sí produce la colestiramina (46).

Se ha sugerido el uso de quitosano en el tratamiento de pacientes con fallo renal. Se ha realizado un estudio con 40 pacientes sometidos a hemodiálisis a los que se les administraba 1350 mg de quitosano dos veces al día, observándose disminución en los niveles séricos de colesterol, aumento en los niveles de

hemoglobina y una reducción significativa en las concentraciones séricas de urea y creatinina después de 4 semanas de tratamiento con quitosano. Todo ello apoya la posibilidad de este polímero como coadyuvante del tratamiento de pacientes con fallo renal (47).

Se postula el uso del quitosano como cicatrizante de heridas pues se ha comprobado que disminuye la fibrosis y la mortalidad en cirugía genitourinaria (48).

También se ha observado un efecto hemostático, y se propone como mecanismo de acción una interacción entre la membrana celular de los eritrocitos y el quitosano, siendo esta interacción independiente de la cascada clásica de la coagulación (49). Klokkevold et al han obtenido resultados similares al comprobar la reducción del tiempo de coagulación en heridas producidas en lenguas de conejos heparinizados por la aplicación tópica de quitosano (50).

El quitosano se utiliza en medicina veterinaria como acelerador de la cicatrización de heridas al incrementar las funciones de las células inflamatorias e inmunes. Entre estas células y sus funciones se encuentran los leucocitos polimorfonucleares (fagocitosis, expresión de osteopontina y liberación de leucotrieno B<sub>4</sub>), macrófagos (fagocitosis, producción de IL-1, producción del factor de crecimiento  $\beta$ 1 transformante y producción de plaquetas derivadas del factor de crecimiento) y fibroblastos (producción de IL-8). Sin embargo, hay algunas complicaciones en la aplicación de quitosano, como neumonía letal en perros a grandes dosis y que una inyección intratumoral de quitosano en ratones incrementa el tamaño del tumor y la velocidad de metástasis, pero estos efectos son más débiles en quitosano que en quitina debido al grado de desacetilación del quitosano (51).

El quitosano microcristalino se puede usar como hemostático (52), dando una reducción en el tiempo de compresión normal en arterias (53). Se ha propuesto la aplicación de un polímero obtenido por incorporación de azida y lactosa a quitosano como adhesivo biológico para tejidos blandos, dado que no produce citotoxicidad (54).

Otro efecto que destaca del quitosano es su acción reepitelizante y regenerante de nervios

en la dermis vascular de piel por injerto proveniente del donante (55).

Se ha estudiado el efecto del quitosano sobre la úlcera gástrica causada por fármacos AINEs. El quitosano es capaz de reducir la actividad ulcerogénica de oxifenbutazona y glafenina en ratas albinas (56). Esto se explica porque el quitosano se disuelve en el medio ácido del estómago y por sus propiedades demulcentes protege la mucosa estomacal. La administración de diclofenaco sódico con quitosano permite reducir la acción lesiva que el antiinflamatorio produce sobre la mucosa gástrica. Con la síntesis de microesferas biodegradables de quitosano con diclofenaco sódico, se obtiene además de una acción protectora sobre la mucosa del estómago, una liberación sostenida del fármaco ya que después de 6 horas todavía permanece en el interior de cada microesfera un 55% del fármaco (57).

Se ha estudiado la acción antibacteriana de diversos tipos de quitosano, comprobándose que puede ser activo frente a determinados microorganismos tales como *Candida albicans*, *Escherichia coli* y diversas especies de *Aeromonas* y *Vibrio* (58-59).

La actividad antimicrobiana del polímero puede deberse a la interacción electrostática entre los grupos amino del quitosano y los sitios aniónicos de las paredes celulares bacterianas con restos de ácidos carboxílicos y fosfolípidos. En el caso de *E.coli*, la acción bactericida del quitosano se explica por la unión de los policationes del polímero con los aniones de la superficie bacteriana, alterando la permeabilidad de la membrana de la glucosa y lactato deshidrogenasa (58).

El quitosano también previene la adherencia a la hidroxiapatita dental de *Streptococcus mutans*, responsable de muchas caries dentales, regenera los tejidos blandos orales, protege de los efectos de los ácidos orgánicos y posee efectos bactericidas, por lo que es posible añadir quitosano en pequeñas cantidades en pastas de dientes, chicles y colutorios bucales (60).

## Bibliografía

1. Kas HS. Chitosan: Properties, preparation and application to microparticulate systems. *J Microencap* 1997; 14: 689-711.
2. Illum R. Chitosan and its use as a pharmaceutical excipient. *Pharm Res* 1998; 15: 1326-1331.
3. <http://dalwoo.com/chitosan/structure.htm>
4. Skaugrud O. Chitosan – New biopolymer for cosmetics and drugs. *Drug Cosmetic Ind* 1991; 148: 24-29.
5. Ilango R, Jayakar B, Kavimani S. Chitosan as a new pharmaceutical excipient. *The Eastern Pharmacist* 1998; 41: 47-49.
6. Singla AK, Chawla M. Chitosan: Some pharmaceutical and biological aspects-an update. *J Pharm Pharmacol* 2001; 53: 1047-1067.
7. Errington N, Harding SE, Varum KM, Illum L. Hydrodynamic characterisation of chitosans varying in molecular weight and degree of acetylation. *Int J Biol Macromol* 1993; 15: 113-117.
8. Paul W, Sharma CP. Chitosan, a drug carrier for the 21st century: A review. *STP Pharma Sci* 2000; 10: 5-22.
9. Sabnis S, Rege P, Block LH. Use of chitosan in compressed tablets of diclofenac sodium: Inhibition of drug release in an acidic environment. *Pharm Dev Technol* 1997; 2: 243-255.
10. Kristmundsdottir T, Ingvarsdottir K, Saemundsdottir G. Chitosan matrix tablets: The influence of excipients on drug release. *Drug Dev Ind Pharm* 1995; 21: 1591-1598.
11. Upadrashta SM, Katikaneni PR, Nuessle NO. Chitosan as a tablet binder. *Drug Dev Ind Pharm* 1992; 18: 1701-1708.
12. Ilango R, Kavimani S, Premila J, Nair DK, Jayakar B. Studies on tablets of sulfamethoxazole using chitosan. *Indian J Pharm Sci* 1997; 59: 220-224.
13. Miyazaki S, Ishii K, Nadai T. The use of chitin and chitosan as drug carriers. *Chem Pharm Bull* 1981; 29: 3067-3069.
14. Miyazaki S, Yamaguchi H, Yokouchi C, Takada M, Hou WM. Sustained-release and intragastric-floating granules of indomethacin using chitosan in rabbits. *Chem Pharm Bull* 1988; 36: 4033-4038.
15. Genta I, Perugini P, Pavanetto F. Different molecular weight chitosan microspheres: Influence on drug loading and drug release. *Drug Dev Ind Pharm* 1998; 24: 779-784.
16. Sawayanagi Y, Nambu N, Nagai T. Use of chitosan for sustained-release preparations

- of water-soluble drugs. *Chem Pharm Bull* 1982; 30: 4213-4215.
17. Miyazaki S, Komuro T, Yomota C, Okada S. Use of chitosan as a pharmaceutical material: effectiveness as an additional additive of sodium alginate. *Eisei Shikenjo Hokoku* 1990; 108: 95-97.
  18. Kawashima Y, Handa T, Kasai A, Takenaka H, Lin SY. The effects of thickness and hardness of the coating film on the drug release rate of theophylline granules coated with chitosan tripolyphosphate complex. *Chem Pharm Bull* 1985; 33: 2469-2474.
  19. Nigalaye AG, Adusumilli P, Bolton S. Investigation of prolonged drug release from matrix formulations of chitosan. *Drug Dev Ind Pharm* 1990; 16: 449-467.
  20. Fukuda H, Kikuchi Y. Polyelectrolyte complexes of chitosan with sodium carboxymethyl dextran. *Bull Chem Soc Jpn* 1978; 51: 1142-1144.
  21. Macleod GS, Collett JH, Fell JT. The potential use of mixed films of pectin, chitosan and HPMC for bimodal drug release. *J Control Rel* 1999; 58: 303-310.
  22. Meshali MM, Gabr KE. Effect of interpolymer complex formation of chitosan with pectin or acacia on the release behaviour of chlorpromazine HCl. *Int J Pharm* 1993; 89: 177-181.
  23. Kristl J, Smid-Korbar J, Strue E, Schara M, Rupprecht H. Hydrocolloids and gels of chitosan as drug carriers. *Int J Pharm* 1993; 99: 13-19.
  24. Knapczyk J. Chitosan hydrogel as a base for semisolid drug forms. *Int J Pharm* 1993; 93: 233-237.
  25. Lueben HL, Lehr CM, Rentel CO, et al. Bioadhesive polymers for the peroral delivery of peptide drugs. *J Control Rel* 1994; 29: 329-338.
  26. He P, Davis SS, Illum L. In vitro evaluation of the mucoadhesive properties of chitosan microspheres. *Int J Pharm* 1998; 166: 75-88.
  27. He P, Davis SS, Illum L. Sustained release chitosan microspheres prepared by novel spray drying methods. *J Microencap* 1999; 16: 343-355.
  28. Rillosi M, Buckton G. Modelling mucoadhesion by use of surface energy terms obtained from the Lewis acid-Lewis base approach. II. Studies on anionic, cationic, and unionisable polymers. *Pharm Res* 1995; 12: 669-675.
  29. Patel D, Smith AW, Grist N, Barnett P, Smart JD. An in vitro mucosal model predictive of bioadhesive agents in the oral cavity. *J Control Rel* 1999; 61: 175-183.
  30. Lehr CM, Bouwstra JA, Schacht EH, Junginger HE. In vitro evaluation of mucoadhesive properties of chitosan and some other natural polymers. *Int J Pharm* 1992; 73: 43-48.
  31. Needleman IG, Smales FC. In vitro assessment of bioadhesion for periodontal and buccal drug delivery. *Biomaterials* 1995; 16: 617-624.
  32. Henriksen I, Green KL, Smart JD, Smistad G, Karlsen J. Bioadhesion of hydrated chitosans: An in vitro and in vivo study. *Int J Pharm* 1997; 145: 231-240.
  33. De Campos AM, Sánchez A, Gref R, Calvo P, Alonso MJ. The effect of a PEG versus a chitosan coating on the interaction of drug colloidal carriers with the ocular mucosa. *Eur J Pharm Sci* 2003; 20: 73-81.
  34. Takeuchi H, Yamamoto H, Kawashima Y. Mucoadhesive nanoparticulate systems for peptide drug delivery. *Adv Drug Deliv Rev* 2001; 47: 39-54.
  35. Kawashima Y, Yamamoto H, Takeuchi H, Kuno Y. Mucoadhesive lactide/glycolide copolymer nanospheres coated with chitosan to improve oral delivery of elcatonin. *Pharm Dev Technol* 2000; 5: 77-85.
  36. Yamamoto H, Kawashima Y, Takeuchi H, Kuno Y, Sugimoto S. Improved pulmonary delivery of peptide with surface-modified lactide/glycolide copolymer nanospheres with chitosan, *Proceedings of the 27 th International Symposium on Controlled Release of Bioactive materials, Paris; 2000.*
  37. Tozaki H, Komoike J, Tada C, et al. Chitosan capsules for colon specific drug delivery: Improvement of insulin absorption from the rat colon. *J Pharm Sci* 1997; 86: 1016-1021.
  38. Takeuchi H, Yamamoto H, Niwa T, Hino T, Kawashima Y. Enteral absorption of insulin in rats from mucoadhesive chitosan-coated liposomes. *Pharm Res* 1996; 13: 896-901.

39. Tozaki H, Fujita T, Odoriba T, et al. Validation of a pharmacokinetic model of colon-specific drug delivery and the therapeutic effects of chitosan capsules containing 5-aminosalicylic acid on 2,4,6-trinitrobenzene sulphonic acid-induced ulcerative colitis in rats. *J Pharm Pharmacol* 1999; 51: 1107-1112.
40. Leong KW, Mao HQ, Truong-Le VL, Roy K, Walsh SM, August JT. DNA-polycation nanospheres as non-viral gene delivery vehicles. *J Control Rel* 1998; 53: 183-193.
41. Roy K, Mao HQ, Huang SK, Leong KW. Oral gene delivery with chitosan-DNA nanoparticles generates immunologic protection in a murine model of peanut allergy. *Nat Med* 1999; 5: 387-391.
42. Hayatsu H, Kubo T, Tanaka Y, Negishi K. Polynucleotide-chitosan complex, an insoluble but reactive form of polynucleotide. *Chem Pharm Bull* 1997; 45: 1363-1368.
43. Sugano M, Watanabe S, Kishi A, Izume M, Ohtakara A. Hypocholesterolemic action of chitosans with different viscosity in rats. *Lipids* 1988; 23: 187-191.
44. Kanauchi O, Deuchi K, Imasato Y, Shizukuishi M, Kobayashi E. Mechanism for the inhibition of fat digestion by chitosan and for the synergistic effect of ascorbate. *Biosci Biotechnol Biochem* 1995; 59: 786-790.
45. Ormrod DJ, Holmes CC, Miller TE. Dietary chitosan inhibits hypercholesterolemia and atherogenesis in the apolipoprotein E-deficient mouse model of atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1998; 138: 329-334.
46. Jennings CD, Boleyn K, Bridges SR, Wood PJ, Anderson JW. A comparison of the lipid-lowering and intestinal morphological effects of cholestyramine, chitosan, and oat gum in rats. *Proc Soc Exp Biol Med* 1988; 189: 13-20.
47. Jing SB, Li L, Ji D, Takiguchi Y, Yamaguchi T. Effect of chitosan on renal functions in patients with chronic renal failure. *J Pharm Pharmacol* 1997; 49: 721-723.
48. Bartone FF, Adickes ED. Chitosan: Effects on wound healing in urogenital tissue: Preliminary report. *J Urol* 1988; 140: 1134-1137.
49. Rao SB, Sharma CP. Use of chitosan as a biomaterial: Studies on its safety and haemostatic potential. *J Biomed Mater Res* 1997; 34: 21-28.
50. Klokkevold PR, Fukayama H, Sung EC, Bertolami CM. The effect of chitosan (poly-N-acetyl glucosamine) on lingual haemostasis in heparinised rabbits. *J Oral Maxillofac Surg* 1999; 57: 49-52.
51. Ueno H, Mori T, Fujinaga T. Topical formulations and wound healing applications of chitosan. *Adv Drug Deliv Rev* 2001; 52: 105-115.
52. Malette WG, Quigley HJ, Gaines RD, Johnson ND, Rainer WG. Chitosan: A new haemostatic. *Ann Thorac Surg* 1983; 36: 55-58.
53. Hoekstra A, Struszczyk H, Kivekas O. Percutaneous microcrystalline chitosan application for sealing arterial puncture sites. *Biomaterials* 1998; 19: 1467-1471.
54. Ono K, Saito Y, Yura H, et al. Photocross-linkable chitosan as a biological adhesive. *J Biomed Mater Res* 2000; 49: 289-295.
55. Wang J, Lou B. Pathohistological observation and biochemical analysis of burn wound healing with chimeric artificial skin. *J Ocean Univ Qingdao* 1989; 19: 19-23.
56. Meshali MM, el-Dien EZ, Omar SA, Luzzi LA. A new approach to encapsulating nonsteroidal anti-inflammatory drugs. IV. Effect of cellulose derivatives with different functional groups on the bioavailability and gastric ulcerogenic activity of acidic as well as basic nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *J Microencap* 1989; 6: 355-360.
57. Acikgoz M, Kas HS, Hascelik Z, Milli U, Hincal AA. Chitosan microspheres of diclofenac sodium. II. In vitro and in vivo evaluation. *Pharmazie* 1995; 50: 275-277.
58. Staroniewicz Z, Ramisz A, Wojtosz-Pajak A, Brzeski MM. Studies on antibacterial and antifungal activity of chitosan. En: Karnicki, Z. S., Brzeski, M. M., Bykowski, P. J., Wojtasz-Pajak, A. (eds). *Chitin World. Wissenschaft: NW-Verlag Wirtschaftsverlag*, 1994: 374-377.
59. Knapczyk J. Preclinical study of antimycotic chitosan hydrogel efficacy. En: Karnicki, Z. S., Brzeski, M. M., Bykowski, P. J., Wojtasz-Pajak, A. (eds). *Chitin World. Wissenschaft: NW-Verlag Wirtschaftsverlag*, 1994: 512-519.
60. Tarsi R, Muzzarelli RA, Guzman CA, Pruzo C. Inhibition of *Streptococcus mutans* adsorption to hydroxyapatite by low-molecular-weight chitosans. *J Dent Res* 1997; 76: 665-672.



# Manejo perioperatorio de medicamentos y plantas medicinales de uso crónico

Rev. O.F.I.L. 2004, 14;2:43-54

DURÁN GARCÍA ME\*, PÉREZ SANZ C\*, SANJURJO SÁEZ M\*\*

\*Farmacéutica adjunta.

\*\*Jefe de Servicio.

Servicio de Farmacia.  
Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. España

## Resumen

Los medicamentos empleados en el tratamiento de las enfermedades crónicas pueden interactuar con los fármacos usados durante el acto quirúrgico, además, por la situación crítica del paciente cuando éste es sometido a la intervención quirúrgica, pueden no conseguir la respuesta esperada o producir complicaciones. Es fundamental en el desarrollo de la atención farmacéutica a los pacientes sometidos a cirugía manejar adecuadamente la medicación crónica durante su ingreso y al alta hospitalaria.

Objetivo: Realizar un protocolo sobre el manejo perioperatorio de los fármacos y plantas medicinales más habituales en el tratamiento de enfermedades crónicas.

Metodología: Se realiza una búsqueda bibliográfica de guías de práctica clínica sobre el tema en las principales páginas web destinadas a su recopilación. También se realiza una búsqueda en MEDLINE de artículos de revisión. Se completa con la revisión manual de algunas citas bibliográficas relevantes citadas en los artículos anteriores.

Resultados: La mayor parte de la medicación utilizada en el tratamiento de enfermedades crónicas debe seguir siendo administrada durante la cirugía, incluso podría ser perjudicial suspenderla. Sin embargo, existen algunos otros fármacos y plantas medicinales que alteran la respuesta a los anestésicos o agravan los riesgos propios de la intervención, por lo que deben ser retirados. En el trabajo se exponen las recomendaciones a nivel general y en particular de los fármacos y plantas más utilizados en enfermedades crónicas frecuentes.

*Palabras clave:* Atención Farmacéutica, cuidado perioperatorio, manejo perioperatorio de fármacos, medicación crónica, plantas medicinales.

---

Correspondencia:

María Esther Durán García

Servicio de Farmacia

Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. España

e-mail: mduran.hgugm@salud.madrid.org

## *Perioperative management of chronic drug therapy and herbal medicines*

### *Summary*

Medicines used in the treatment of chronic diseases can interact with the drugs used during surgery. Moreover, they may not achieve the expected response or may produce complications because of the patient's critical situation while undergoing surgery. It is fundamental that the pharmaceutical care for surgery patients handle chronic medication properly during the days in which these patients are in hospital for surgery.

**Objective:** To realise a protocol about the perioperative management of the most common drugs and herbs used in the treatment of chronic diseases.

**Methods:** A bibliographic search is made for relevant clinical practice guidelines on the main websites for subsequent compilation. MEDLINE is also searched for review articles. The study is completed with a manual review of some relevant literature cited in the previous articles.

**Conclusions:** Most of the medication used in the treatment of chronic diseases must continue to be administered during surgery. It is even dangerous to suspend it. There are other drugs and medicinal plants, however, those alter the response to the anaesthetics or aggravate the risks of the intervention itself. These must be withdrawn. The study compiles the general and particular recommendations of the drugs and plants most commonly used in frequent chronic diseases.

**Key words:** Pharmaceutical care, perioperative care, perioperative medication management, chronic drug therapy, herbal medicines.

### **Introducción**

Los fármacos empleados en el tratamiento de las enfermedades crónicas, así como las plantas medicinales, tienen el potencial de interactuar con los fármacos usados durante el acto quirúrgico. Los pacientes que toman 6 medicamentos tienen una probabilidad de interacciones entre sus medicamentos del 5%, pero cuando toman más de 15 fármacos, la probabilidad se incrementa al 40% (1).

Las interacciones pueden ser:

- **Interacciones farmacodinámicas:** en las que ocurre una alteración de la acción de un medicamento por interactuar otros con los receptores donde aquel actúa.

- **Interacciones farmacocinéticas:** cuando la administración de un fármaco altera la dis-

ponibilidad de otro se produce un cambio en la concentración del fármaco en el lugar de acción, y por tanto, se altera la respuesta al mismo. Estos cambios en la concentración pueden ser producidos por:

- Modificaciones en la absorción del fármaco, generalmente debidas al efecto que el fármaco produce en la motilidad y el vaciamiento gástrico, lo que se traduce en una variación de la disponibilidad sistémica.
- Modificaciones en la distribución dentro del organismo, ocasionando concentraciones plasmáticas diferentes que en condiciones normales.
- Modificaciones en el metabolismo entre ambos, por alteración de la actividad enzimática.
- Modificaciones en la eliminación del fármaco.



A parte de las posibles interacciones, los fármacos de uso crónico pueden no conseguir la respuesta esperada o producir complicaciones por la situación crítica del paciente cuando es sometido a la intervención quirúrgica.

El objetivo de este trabajo es realizar un protocolo sobre el manejo perioperatorio de los fármacos más habituales en el tratamiento de enfermedades crónicas.

### Materiales y métodos

Se realiza una búsqueda bibliográfica hasta septiembre de 2004 de guías de práctica clínica sobre el tema en páginas web destinadas a su recopilación: National Guideline Clearinghouse (2), Tripdatabase (3) y mdconsult (4). También se realiza una búsqueda en MEDLINE de artículos de revisión con las palabras clave "Perioperative care" [MeSH] y ("Drug Interactions" o "Drug Therapy" o "Drug Administration Schedule" o "Medicine, Herbal" o "Plants, Medicinal" en [MeSH]). Se completa con la revisión manual de algunas citas bibliográficas relevantes citadas en los artículos anteriores.

### Resultados

De los artículos encontrados en la búsqueda bibliográfica se seleccionaron los que trataban específicamente sobre el manejo perioperatorio de fármacos o plantas medicinales. De la información obtenida se puede afirmar que son muy pocas las situaciones que desaconsejan la administración conjunta de la medicación crónica del paciente con los fármacos utilizados durante la cirugía. Sin embargo, esta premisa no se cumple de forma satisfactoria en la práctica clínica. Un estudio puso de manifiesto que el 44% de los pacientes quirúrgicos tomaban medicamentos antes de la cirugía, con una media de 2.1 fármacos por paciente, sobre todo medicamentos para enfermedades del sistema cardiovascular. Casi el 50% de la medicación no fue administrada el día de la cirugía y el 33% de la misma fue suspendida al día siguiente de la intervención quirúrgica. La mitad de las omisiones se debía al ayuno preoperatorio y casi un 30% de las dosis no se administraron por falta de una orden médica. Sólo un 3% de los pacientes tenían alguna contraindicación para la administración de sus medicamentos habituales (5).

Algunos estudios han cuantificado el riesgo que supone un mal manejo del tratamiento farmacológico crónico en situaciones quirúrgicas. Kennedy et al realizaron un estudio descriptivo en el que se cuantificó que el 49% de los pacientes quirúrgicos tomaban medicación crónica no relacionada con la cirugía y que estos pacientes presentaban 2.5 veces más riesgo de desarrollar complicaciones que aquellos otros que no tomaban medicamentos. Al menos un 5% de los pacientes quirúrgicos con enfermedades crónicas presentaban complicaciones directamente atribuibles a la retirada de su medicación habitual y existía una asociación entre el tiempo que duraba la interrupción y el riesgo de complicaciones (6).

Algunos fármacos, que afectan fundamentalmente a mecanismos homeostáticos cardiovasculares o endocrinos, al ser retirados de forma brusca pueden desencadenar un síndrome agudo de retirada o bien un efecto rebote. Sin embargo, en otros casos, la interrupción transitoria no prolongada del fármaco no supone para el paciente un riesgo importante. Por otra parte, hay medicamentos que mantenerlos puede llegar a suponer un riesgo al alterar la respuesta a los anestésicos o agravar los riesgos propios de la intervención, por lo que deben ser retirados con suficiente antelación para que sus efectos vayan desapareciendo (7).

La premedicación con morfina, meperidina y anticolinérgicos retrasa el vaciamiento gástrico y puede alterar la absorción de fármacos. Este mismo efecto lo produce el halotano utilizado durante largos periodos.

Los anestésicos volátiles, igualmente, pueden alterar la distribución de algunos fármacos, como propranolol o verapamilo, afectando su unión a proteínas plasmáticas, produciendo picos plasmáticos. Además inhiben el metabolismo de fármacos como propranolol, lidocaína, fentanilo o meperidina (1).

Por si esto no fuera suficiente, cada vez es más frecuente el consumo de plantas medicinales con fines terapéuticos, sin que exista una prescripción médica avalando su uso. Existen estudios americanos que ha puesto de manifiesto que entre el 22 y el 32% de los pacientes que van a ser sometidos a procesos quirúrgicos toman hierbas medicinales en el

momento de la evaluación preoperatoria (8, 9). Otro estudio obtiene como resultado que el 70% de los pacientes no comenta nada acerca de su utilización regular en el momento de la consulta preoperatoria. Entre las explicaciones para esto está la creencia de los pacientes de no considerar estas sustancias como medicamentos, y por consiguiente, de que no afectarán a su proceso quirúrgico (8).

No se debería subestimar los riesgos potenciales asociados al uso de plantas medicinales, las cuales no necesitan de ensayos clínicos que prueben su eficacia y seguridad para su aprobación y venta al consumidor. Algunos estudios estadounidenses constatan que en los últimos 20 años han ocurrido más de 100 muertes relacionadas con el uso de plantas medicinales, y algunos pacientes, a consecuencia de su utilización, han tenido que someterse a diálisis renal y trasplantes renales o hepáticos, además de otras complicaciones (8, 10).

Como si de cualquier otro medicamento se tratara, ha de considerarse a las plantas medicinales como sustancias potenciales de interaccionar con fármacos, anestésicos o no, y deben ser tenidas en cuenta en el momento preoperatorio.

Para el manejo adecuado del paciente quirúrgico se debe establecer un procedimiento general de actuación, así como normas específicas para el manejo de los fármacos y plantas habituales. No hay que olvidar que la continuidad y manejo adecuado del tratamiento farmacológico crónico es una responsabilidad que debe ser compartida por todos los grupos profesionales que atienden al paciente: cirujanos, anestesiólogos, enfermeros y farmacéuticos. El farmacéutico de hospital puede contribuir a garantizar la continuidad del tratamiento farmacológico, previniendo posibles complicaciones, evitando interrupciones innecesarias del tratamiento y facilitando información sobre alternativas a la vía oral.

#### Procedimiento general de actuación

El manejo adecuado de la medicación perioperatoria requiere actuar en tres momentos:

1. *Durante el periodo pre-quirúrgico en la consulta de preanestesia:*

- Preguntar al paciente en la consulta de preanestesia por su medicación crónica, incluidas plantas medicinales, y documentarlo adecuadamente en la historia clínica. Es conveniente haberle informado previamente que el día de la consulta traiga los envases, para poder identificar correctamente los medicamentos y/o plantas medicinales, ya que muchos pacientes no recuerdan bien los nombres.

- Establecer decisiones con respecto a esa medicación. La mayoría de los medicamentos deben ser continuados durante el periodo perioperatorio, tomando la última dosis hasta 2 horas antes del proceso quirúrgico, pues esto no supone ningún riesgo de aspiración del contenido estomacal, a no ser que el paciente tenga factores de riesgo adicionales para que dicha aspiración se produzca (por ejemplo, en el embarazo, obesidad, diabetes, hernia de hiato, reflujo gastroesofágico, obstrucción intestinal, situaciones de emergencia, alimentación por sonda enteral) (11), y retomando su administración durante la recuperación de la cirugía. No obstante, existen situaciones en las que es necesario ajustar la dosis en función de la vida media del medicamento, suspender el tratamiento, sustituirlo por otra alternativa o administrarlo por otra vía. Un programa adecuado de equivalentes terapéuticos permitirá sustituir algunos fármacos crónicos por otros igual de eficaces y seguros, pero incluidos en la guía farmacoterapéutica concreta del hospital (7).

2. *Durante el periodo quirúrgico en el ingreso:*

- Monitorizar al paciente o las concentraciones plasmáticas del fármaco o alternativa, si procede.

- Monitorizar la aparición de efectos adversos.

- Manejar apropiadamente el dolor.

- Administrar los medicamentos adyuvantes al proceso quirúrgico.

3. *Durante el periodo anterior al alta:*

- Revisar el tratamiento en el momento del alta para asegurarse de la suspensión de medicamentos específicos del ingreso por la cirugía (anticoagulantes, analgésicos, adyuvantes, etc) para evitar polifarmacia innecesaria y de que

lleva adecuadamente prescrita su medicación de uso crónico.

### **Manejo de fármacos y plantas medicinales por aparatos anatómo-funcionales.**

A continuación se expone el manejo concreto de fármacos en el periodo perioperatorio por aparatos anatómo-funcionales. No pretende ser una revisión exhaustiva de todos los grupos de medicamentos, pero sí una relación de los más habituales. El hecho de que un fármaco no aparezca en las tablas no significa necesariamente que no existan datos del mismo. Para casos concretos se deberá consultar otras fuentes de información (12).

No hay que olvidar que la presencia de múltiples patologías en el paciente, la gravedad individual, el grado de control que alcanzó el tratamiento y el tipo de procedimiento quirúrgico son factores que influirán en los riesgos asociados a las consecuencias de suspender o mantener el tratamiento crónico, por ello, resulta imprescindible hacer una valoración del beneficio/riesgo en cada paciente, y es posible que en algún caso particular, la actitud más adecuada no coincida con las recomendaciones generales (7).

#### *Aparato cardiovascular*

En la tabla 1 se expone el manejo de los fármacos que actúan sobre el aparato cardiovascular.

Es importante señalar que la interrupción brusca de los beta-bloqueantes puede conducir a un síndrome agudo de retirada que cursa con hipertensión, arritmias malignas o isquemia miocárdica grave de rebote (7). Estudios han demostrado que su administración durante el periodo perioperatorio previene la aparición de infarto de miocardio perioperatorio (13).

Los antagonistas del calcio se recomienda no suspenderlos, pues se ha observado recurrencia de angina tras su suspensión en pacientes no quirúrgicos (7). Además, aunque por sus efectos fisiológicos pudiera esperarse la aparición de complicaciones con la anestesia o la cirugía, lo cierto es que no se ha encontrado evidencia de que esas complicaciones ocurran, siempre y cuando no existan otros factores subyacentes, como una enfer-

medad cardiovascular. Así que se recomienda continuar con los calcio-antagonistas en pacientes con función cardiaca normal o ligeramente comprometida, mientras que se debe tener precaución en pacientes con fracción de eyección ventricular izquierda < del 40% (13).

Los IECAs y ARA-II han demostrado intensificar los efectos hipotensores de la anestesia, sin embargo, los estudios que hay al respecto muestran resultados dispares acerca de la conveniencia o no de suspenderlos antes de la cirugía. Algunos autores argumentan que la hipotensión estaría relacionada con una deplección de los fluidos y el sodio y la solución sería corregir el volumen intravascular y no suspender los fármacos antes de la cirugía. Otros autores, sin embargo, concluyen que lo mejor es suspenderlos el día anterior. Una postura prudente sería suspenderlos al menos un intervalo poslógico antes de la intervención, es decir, si se administran cada 8 h, suspenderlo al menos 8 h antes y si se administra cada 24 horas, suspenderlo al menos 24 h antes (13).

Los diuréticos no deben ser administrados el día de la cirugía porque interaccionan con los agentes anestésicos, produciéndose hipovolemia e hipokalemia, además, supone un riesgo de hipotensión y taquicardia (7, 12).

Con respecto a los anticoagulantes orales, la mayoría de los pacientes sometidos a procedimientos dentales, inyecciones de articulaciones o tejidos blandos, artrocentesis, cirugía de cataratas, endoscopias o colonoscopias con o sin biopsias no es necesario que suspendan el tratamiento. Para otras cirugías y procedimientos invasivos se debe valorar sustituirlos por heparina intravenosa o heparinas de bajo peso molecular dependiendo del riesgo de tromboembolismo del paciente mientras no esté anticoagulado y el riesgo de sangrado según el tipo de cirugía (14, 15, 16, 17).

La amiodarona junto con la anestesia puede tener efectos inotrópicos negativos, vasodilatación periférica y efectos cronotrópicos negativos relacionados con la dosis. Sin embargo, estudios recientes sugieren que la amiodarona es segura durante intervenciones quirúrgicas. Además su larga vida media, 58 días, hace inviable su suspensión para elimi-

TABLA 1  
**Fármacos que actúan sobre el aparato cardiovascular**

Fármaco	Día previo a cirugía	Día cirugía	Durante cirugía	Después de cirugía
Nitroglicerina	Dosis habitual	Dosis habitual	Infusión IV si hay isquemia	Continuar dosis IV si es necesario o hasta que se pueda vía oral. Como alternativa están las formulaciones transdérmicas
Beta-bloqueantes	Dosis habitual	Dosis habitual + protocolo beta-bloqueante si enfermedad arterio coronaria	Bolo IV o infusión si hipertensión (generalmente no requerido)	Dosis habitual + protocolo beta-bloqueante si enfermedad arterio coronaria Continuar dosis IV hasta que se pueda vía oral
Ca antagonistas	Dosis habitual	Dosis habitual por la mañana	Bolo IV o infusión (generalmente no requerido)	Continuar dosis IV hasta que se pueda vía oral
IECAs y ARA-II	Suspender al menos un intervalo posológico antes de la cirugía.			Restablecer cuando esté disponible vía oral
Diuréticos	Suspender		Beta-bloqueantes/Ca antagonistas IV	Restablecer cuando esté disponible vía oral
Suplementos de potasio	Suspender. Monitorizar niveles de potasio y reintroducir si procede			Restablecer cuando esté disponible vía oral
Simpaticolíticos de acción central	Dosis habitual	Dosis habitual por la mañana	Metildopa IV	Restablecer cuando esté disponible vía oral
Simpaticolíticos periféricos	Dosis habitual	Dosis habitual por la mañana	Cualquier formulación IV (generalmente no requerido)	Restablecer cuando esté disponible vía oral
Alfa-bloqueantes	Dosis habitual	Dosis habitual por la mañana	Cualquier formulación IV (generalmente no requerido)	Restablecer cuando esté disponible vía oral
Vasodilatadores	Dosis habitual	Dosis habitual por la mañana	Cualquier formulación IV (generalmente no requerido)	Restablecer cuando esté disponible vía oral
Aspirina	Suspender 1 semana antes de cirugía		La no suspensión no contraindica la intervención, sino que debe valorarse ésta según su riesgo hemorrágico	Restablecer en el postoperatorio cuando el riesgo de sangrado disminuya
Ticlopidina	Suspender 1 semana antes de cirugía		La no suspensión no contraindica la intervención, sino que debe valorarse ésta según su riesgo hemorrágico	Restablecer en el postoperatorio cuando el riesgo de sangrado disminuya
Clopidogrel	Suspender 1 semana antes de cirugía		La no suspensión no contraindica la intervención, sino que debe valorarse ésta según su riesgo hemorrágico	Restablecer en el postoperatorio cuando el riesgo de sangrado disminuya

Fármaco	Día previo a cirugía	Día cirugía	Durante cirugía	Después de cirugía
Acenocumarol	- Si riesgo de TE bajo (ej.: fibrilación auricular, cardiomiopatía), suspender los días previos - Si riesgo de TE moderado (ej.: válvula aórtica mecánica), suspender y valorar sustituir por HBPM o heparina mientras INR subterapéutico - Si riesgo de TE alto (ej.: válvula mitral mecánica, fibrilación auricular con historial de TE), suspender y sustituir por HBPM o heparina mientras INR subterapéutico	--Si riesgo de TE bajo, no administrar nada. -Si se administró heparina suspenderla 6 h antes de la cirugía. Si se administró HBPM suspender 12 h antes de la cirugía (24 h si la anestesia es espinal)	-Si riesgo de TE bajo, no administrar nada. -Si la cirugía es urgente puede contrarrestarse el efecto del acenocumarol administrando complejo protrombínico	- Si riesgo de TE bajo, restablecer cuando tolere vía oral -Para el resto, restablecer heparina 12-24 h después de la cirugía. Varios días después reiniciar acenocumarol y suspender heparina o HBPM cuando el INR sea el deseado.
Digoxina	Dosis habitual (algunos clínicos prefieren suspender 12 h antes de la cirugía por el riesgo de toxicidad digitalica y arritmias preoperatorias)	Dosis habitual	Administrar IV ajustando dosis por diferente biodisponibilidad	Continuar dosis IV hasta que se pueda vía oral
Quinidina	Dosis habitual por la noche		Lidocaína IV para arritmias ventriculares, propranolol IV o verapamilo IV para arritmias supraventriculares	Restablecer cuando esté disponible vía oral
Procainamida	Dosis habitual por la noche		Procainamida IV o lidocaína IV. Propranolol o verapamilo IV por arritmias supraventriculares.	Restablecer cuando esté disponible vía oral
Amiodarona	Continuar		Amiodarona IV + (Procainamida IV o lidocaína) si se desarrolla arritmia.	Restablecer cuando esté disponible vía oral

TE: tromboembolismo; HBPM: heparina de bajo peso molecular

TABLA 2

## Fármacos que actúan sobre el aparato respiratorio

Fármaco	Día previo a cirugía	Día cirugía	Durante cirugía	Después de cirugía
Beta-agonistas	Dosis habitual	Dosis habitual por la mañana		Continuar. Sustituir por nebulizaciones si el paciente no puede hacer las inhalaciones correctamente.
Anticolinérgicos	Dosis habitual	Dosis habitual por la mañana		Continuar. Sustituir por nebulizaciones si el paciente no puede hacer las inhalaciones correctamente.
Corticoides inhalados	Dosis habitual	Dosis habitual por la mañana		Continuar, ajustando dosis si fuera necesario. Sustituir por nebulizaciones si el paciente no puede hacer las inhalaciones correctamente.



TABLA 3

### Fármacos que actúan sobre el sistema endocrino

Fármaco	Día previo a cirugía	Día cirugía	Durante cirugía	Después de cirugía
Insulina rápida o intermedia	Dosis habitual	Insulina rápida SC o IV	Insulina rápida SC o IV	Ir restableciendo dosis habitual según glucemias
Insulina ultralenta o glargina	Pueden ser suspendidas 1 ó 2 días antes de la cirugía y sustituir por régimen de insulina intermedia + rápida	Insulina rápida SC o IV	Insulina rápida SC o IV	Ir restableciendo dosis habitual según glucemias
Antidiabéticos orales sulfonilureas de acción larga	Suspender 48 a 72 h antes de la cirugía	Insulina rápida SC o IV	Insulina rápida SC o IV	Restablecer cuando esté disponible vía oral
Antidiabéticos orales sulfonilureas de acción corta, metformina	Dosis habitual	Insulina rápida SC o IV	Insulina rápida SC o IV	Restablecer cuando esté disponible vía oral
Antidiabéticos orales tiazolidinedionas (rosiglitazona, pioglitazona)	No existen recomendaciones. Su extremada duración de acción probablemente hace pensar que no es necesario suspenderlas.			
Tiroxina	Dosis habitual	Dosis habitual por la mañana		Restablecer cuando esté disponible vía oral
Corticoides	Dosis habitual	Dosis habitual	Si cirugía menor: añadir a la dosis habitual 10 mg de prednisona Si cirugía mayor: añadir hidrocortisona 100 mg c/ 8 h (o equivalente)	Si cirugía menor: dosis habitual Si cirugía mayor: reducir al 50% por día hasta dosis habitual

narla del organismo antes de la cirugía. Resumiendo, la amiodarona puede ser continuada en la mayoría de los procedimientos quirúrgicos, especialmente cuando la amiodarona está prescrita para el tratamiento de arritmias graves (13).

#### Aparato respiratorio

En la tabla 2 se expone el manejo de los fármacos que actúan sobre el aparato respiratorio. Hay que tener en cuenta que suspender la terapia inhalada con broncodilatadores supone un riesgo de broncoespasmo, además, los corticoides a altas dosis tienen la posibilidad de haber producido supresión adrenal parcial (7).

#### Sistema endocrino

En la tabla 3 se expone el manejo de los fármacos que actúan sobre el sistema endocrino. En pacientes con un buen control metabólico que van a ser sometidos a cirugía menor, el tratamiento hipoglucémico puede no ser necesario el día de la cirugía 18, en cualquier caso, hay que tener en cuenta que la hiperglucemia interfiere con la cicatrización y aumenta el riesgo de infección, pero la hipoglucemia es más peligrosa ya que puede inducir un daño cerebral irreversible y pasar desapercibida en el paciente sedado o anestesiado (7).

Pacientes con diabetes tipo 2 tratados sólo con dieta o pequeñas dosis de antiadibéticos orales con un buen control de la glucemia antes de la cirugía, pueden no requerir insulina durante la cirugía si la cirugía es relativamente corta (18).

La insulina glargina, de acción lenta, puesto que mantiene niveles de glucosa estables a lo largo del



TABLA 4  
**Fármacos que actúan sobre el sistema nervioso central**

Fármaco	Día previo a cirugía	Día cirugía	Durante cirugía	Después de cirugía
Fenitoína	Dosis habitual	Dosis habitual por la mañana	Fenitoína IV	Continuar dosis IV hasta que se pueda vía oral
Fenobarbital	Dosis habitual	Dosis habitual por la mañana	Tiopental IV	Continuar dosis IV hasta que se pueda vía oral
Carbamazepina	Dosis de carga de fenitoína o fenobarbital vía oral	Fenitoína o fenobarbital vía oral	Fenitoína o Tiopental IV	Restablecer cuando esté disponible vía oral
Acido valproico	Dosis habitual	Dosis habitual por la mañana	Acido valproico IV	Continuar dosis IV hasta que se pueda vía oral
Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina	Dosis habitual	Dosis habitual		Restablecer cuando esté disponible vía oral
Antidepresivos tricíclicos	Dosis habitual	Dosis habitual	Si se produce hipotensión, utilizar noradrenalina	Restablecer cuando esté disponible vía oral
IMAOs	Dosis habitual si se va a usar "anestesia IMAO segura"; morfina, fentanilo y fenilefrina.	Dosis habitual si se va a usar "anestesia IMAO segura"; morfina, fentanilo y fenilefrina.		Restablecer cuando esté disponible vía oral
Neurolepticos	Dosis habitual	Dosis habitual		Restablecer cuando esté disponible vía oral
Litio	Suspender dos o tres días antes			Restablecer cuando los electrolitos estén estables.
Benzodiazepinas	Dosis habitual	Dosis habitual	Mantener en vía y dosis adecuadas para evitar síndrome de abstinencia	Dosis habitual

día, puede que en el futuro demuestre su seguridad como insulina basal en todo el periodo perioperatorio, sin necesidad de suspender previo a la cirugía, pero aún es pronto para asegurarlo y debe estudiarse (18).

Los corticoides producen la supresión del eje hipotálamo-hipofisiario-adrenal, lo que supone una anulación de los mecanismos naturales de respuesta al estrés hemodinámico de la cirugía y la anestesia y puede conducir a un colapso circulatorio y shock fatal si se suspenden (7).

#### Sistema nervioso central

En la tabla 4 se expone el manejo de los fármacos que actúan sobre el sistema nervioso central. Es importante saber que la suspensión de estos fármacos puede dar lugar a síndrome de retirada, asociado a esta suspensión o bien a una recaída de la enfermedad subyacente. Los síntomas habituales son gastrointestinales, como dolor abdominal, anorexia, náuseas o vómitos; neurológicos, como temblor o mareos; cardiovasculares, como palpitaciones; y psiquiátricos, como ansiedad o pánico (13).

Tradicionalmente, los IMAOs se suspendían dos semanas antes de la cirugía como consecuencia de la interacción con algunos fármacos anestésicos, produciéndose una reacción excitatoria, debida a un incremento de la actividad central serotoninérgica y por otro lado, una reacción depresiva, causada por un aumento en los niveles de opioides como resultado de la inhibición de las enzimas hepáticas. Estos efectos son producidos cuando se utilizan meperidina, dextrometorfano y epinefrina o norepinefrina, con lo que estos fármacos deben evitarse en pacientes que toman IMAOs. Estos efectos, por el contrario no ocurren con morfina, fentanilo o fenilefrina, por lo que en este caso no hace falta suspender los IMAOs (13).

TABLA 5

**Manejo de antiinflamatorios no esteroideos**

Fármaco	Día previo a cirugía	Día cirugía	Durante cirugía	Después de cirugía
AINEs de larga vida media	Suspender 1 semana antes			Vía IM hasta que tolere vía oral
AINEs de corta vida media	Suspender dos ó tres días antes			Vía IM hasta que tolere vía oral
AINEs en pacientes con artritis	Utilizar terapia alternativa, como analgésicos o corticoides a dosis bajas			

TABLA 6

**Manejo de la terapia hormonal**

Fármaco	Día previo a cirugía	Día cirugía	Durante cirugía	Después de cirugía
Anticonceptivos orales	Si alto riesgo tromboembólico: suspender 4 semanas antes. Si bajo riesgo tromboembólico: mantener y realizar profilaxis tromboembólica			Tras 15 días de movilización completa, reiniciar en la siguiente menstruación.
Terapia hormonal sustitutiva	Suspender 4 semanas antes			Reiniciar 15 días después de la movilización completa.

**Antiinflamatorios no esteroideos**

En la tabla 5 se expone el manejo de los antiinflamatorios no esteroideos. Continuar con la administración de los AINEs puede producir daño renal, además de incrementar el riesgo de hemorragias (7).

**Terapia hormonal**

En la tabla 6 se expone el manejo de la terapia hormonal. Debe tenerse en cuenta que los anticonceptivos orales y la terapia hormonal sustitutiva incrementan el riesgo tromboembólico (7).

**Plantas medicinales**

En la tabla 7 se expone el manejo de algunas plantas medicinales. La Sociedad Americana de Anestesiología recomienda suspender las plantas medicinales, en general, 2 ó 3 semanas antes de un procedimiento de cirugía programada (10), aunque como para los medicamentos la suspensión indiscriminada de las hierbas, por sus efectos farmacológicos potenciales, puede ocasionar más perjuicio que beneficio.

Existe poca evidencia científica de calidad acerca de las posibles interacciones o complicaciones del uso de plantas medicinales con anestésicos. En el caso de existir ensayos clínicos, estos son con un número reducido de pacientes, lo que limita las conclusiones de los mismos. La mayor parte de la información procede de casos clínicos publicados por lo llamativo de sus consecuencias (8, 9).

La equinacea ha mostrado tener efectos inmunoestimulantes cuando se usa a corto plazo. No hay estudios dirigidos específicamente a estudiar las interacciones entre la equinacea y los fármacos inmunosupresores, pero se contraindica su uso concomitante por la posibilidad de disminuya la efectividad de estos últimos. Los pacientes que puedan requerir inmunosupresión durante el período perioperatorio, como en el caso de ser sometidos a transplantes de órganos, deberían ser aconsejados para que

TABLA 7  
**Manejo de plantas medicinales**

Hierba	Día previo a cirugía	Día cirugía	Durante cirugía	Después de cirugía
Equinacea	Suspender lo antes posible una vez se sabe que habrá cirugía			
Efedra, kava	Suspender al menos 24 h antes de la cirugía			
Ajo, ginseng	Suspender al menos 7 días antes de la cirugía			
Gingo	Suspender al menos 36 h antes de la cirugía			
Hierba de San Juan o Hipérico	Suspender al menos 5 días antes de la cirugía			No reiniciar si se requiere anticoagulación oral
Valeriana	Ir disminuyendo dosis durante las semanas previas a la cirugía bajo supervisión médica. Si no es posible, continuar tomándolo	Si el tratamiento se mantuvo previo a la cirugía, administrar benzodiazepinas en vía y dosis adecuadas para evitar síndrome de abstinencia.	Si el tratamiento se mantuvo previo a la cirugía, administrar benzodiazepinas en vía y dosis adecuadas para evitar síndrome de abstinencia.	Si el tratamiento se mantuvo previo a la cirugía, administrar benzodiazepinas en vía y dosis adecuadas para evitar síndrome de abstinencia.

abandonaran el consumo de equinacea. Cuando el consumo excede las 8 semanas el efecto es el contrario y existe un potencial efecto inmunosupresor, con un riesgo teórico de complicaciones postquirúrgicas, como infecciones oportunistas o peor cicatrización de la herida quirúrgica.

La efedra contiene alcaloides como la efedrina, pseudoefedrina, norefedrina, metilefedrina y norpseudoefedrina; por sus efectos simpaticomiméticos su uso durante el periodo perioperatorio puede producir inestabilidad hemodinámica, vasoconstricción de arterias coronarias y cerebrales que pueden derivar en infartos de miocardio o ictus. Además, utilizada con halotano tiene el riesgo de desarrollar arritmias ventriculares intraoperatorias al sensibilizar el halotano al miocardio a las arritmias ventriculares causadas por catecolaminas exógenas.

El ajo inhibe la agregación plaquetaria de forma dosis-dependiente. El efecto puede potenciar el de otros inhibidores plaquetarios como las prostaciclina, indometacina, dipiridamol, etc.

Entre otros efectos, el gingo altera la función plaquetaria, con lo que aumenta el riesgo de sangrado.

El ginseng tiene la capacidad de disminuir la glucosa postprandial, tanto en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 como sin diabetes, así que puede producir una hipoglucemia en pacientes que están en ayunas a causa de la cirugía a la que van a ser sometidos. También puede causar inhibición plaquetaria irreversible.

La Kava, utilizada en el tratamiento sintomático de la ansiedad, tiene efectos psicomotores, por lo que es esperable que interactúe con los anestésicos utilizados durante el acto quirúrgico.

El hipérico induce al doble de su actividad la isoenzima del citocromo P450 3A4 con lo que pueden verse disminuidos los niveles plasmáticos de fármacos como la ciclosporina, fentanilo, midazolam, lidocaína, antagonistas de los canales del calcio y antagonistas de los receptores de serotonina, que utilizan esta enzima para metabolizarse. También induce el metabolismo de la isoforma del citocromo P450 2C9, con lo que el efecto de los anticoagulantes orales puede reducirse o disminuir el efecto de antiinflamatorios no esteroídicos.

La valeriana es usada como sedante, sobre todo en el tratamiento del insomnio. Sus efectos son dosis-dependiente y están mediados a través de la modulación de la neurotransmisión del

GABA y su función en el receptor. Por este motivo, puede potenciar los efectos sedantes de los anestésicos y adyuvantes, tales como el midazolam. Hay que tener precaución con la suspensión brusca del tratamiento con valeriana en pacientes que sean dependientes de la misma, pues se les puede provocar un síndrome de retirada benzodiazepínico.

### Conclusiones

El paciente durante el periodo perioperatorio necesita atención, no sólo en relación a su proceso quirúrgico, sino en otros aspectos de su salud, ya que muchos de ellos tienen otras patologías, además de la meramente quirúrgica, para la que están en tratamiento con fármacos o plantas medicinales. De su correcto manejo durante el periodo quirúrgico dependerá, en cierta medida, su pronta recuperación sin complicaciones. Es necesario que los diferentes profesionales sanitarios (médicos, farmacéuticos, enfermeras) implicados en la atención del paciente trabajen de forma conjunta para conseguir este objetivo, estableciendo estrategias que permitan conocer la medicación crónica que el paciente tiene pautada, concienciando al paciente acerca de una automedicación responsable y tomando las oportunas decisiones terapéuticas.

### Bibliografía

1. Wood M. Pharmacokinetic drug interactions in anaesthetic practice. *Clin Pharmacokinet* 1991;21(4):285-307.
2. National Guideline Clearinghouse. Disponible en: [www.guideline.gov](http://www.guideline.gov). Consultado: 31/07/04.
3. TRIP Database. Disponible en: [www.tripdatabase.com](http://www.tripdatabase.com). Consultado en: 31/07/04
4. MD consult. Disponible en: [www.mdconsult.com](http://www.mdconsult.com). Consultado en: 31/07/04.
5. Kluger MT, Gale S, Plummer JL et al. Perioperative drug prescribing pattern and guidelines. An audit. *Anaesthesia* 1991;46(6):456-9.
6. Kennedy JM et al. Polypharmacy in a general surgical unit and consequences or drug withdrawal *Br J Clin Pharmacol* 2000;49:353-62.
7. Roure C. Interrupción peroperatoria de la medicación crónica: un riesgo innecesariamente prolongado y probablemente infravalorado. *Noticias Farmacoterapéuticas* 2003; 35: 1-5.
8. Ang-Lee MK, Moss J, Yuan C. Herbal medicines and perioperative care. *JAMA* 2001;286(2):208-16.
9. MacKichan C, Ruthman J. Herbal product use and perioperative patients. *AORN J* 2004; 79(5):948-59.
10. Sabar R, Kaye AD and Frost EA. Perioperative considerations for the patient on herbal medicines. *Middle East J Anesthesiol* 2001;16(3):287-314.
11. American Society of Anesthesiologist Task Force on Preoperative Fasting. Practice Guidelines for preoperative fasting and the use of pharmacologic agents to reduce the risk of pulmonary aspiration: application to healthy patients undergoing elective procedures. *Anesthesiology* 1999;90(3). Consultado en: <http://mdconsult.com>. Fecha: 23/06/04.
12. Kuwajerwala NK, Reddy RC. Perioperative medication management. Consultado en: <http://www.emedicine.com>. Fecha: 12/06/04.
13. Pass SE, Simpson RW. Discontinuation and reinstatement of medications during the perioperative period. *Am J Health-Syst Pharm* 2004;61:899-912.
14. Dunn AS, Turpie AG. Perioperative management of patients receiving oral anticoagulants: a systematic review. *Arch Intern Med* 2003;163(8):901-8.
15. Kearon C. Management of anticoagulation in patients who require invasive procedures. *Semin Vasc Med* 2003;3(3):285-94.
16. Douketis JD. Perioperative anticoagulation management in patients who are receiving oral anticoagulant therapy: a practical guide for clinicians. *Thrombosis Research* 2003;108:3-13.
17. Heit JA. Perioperative management of the chronically anticoagulated patient. *J Thromb Thrombolysis* 2001;12(1):81-7.
18. Marks J. Perioperative management of diabetes. *Am Fam Physician* 2003;67:93-100.

# Revisión de la estabilidad de los medicamentos termolábiles a temperatura ambiente

Rev. O.F.I.L. 2004, 14;2:55-62

PÉREZ MENÉNDEZ CONDE C\*, DELGADO SILVEIRA E\*\*, BERMEJO VICEDO T\*\*\*,  
GÓMEZ DE SALAZAR LÓPEZ DE LINARES ME\*\*\*\*

\*Licenciada en Farmacia. Residente de 2º año de Farmacia Hospitalaria.

\*\*Doctora en Farmacia. FEA.

\*\*\*Doctora en Farmacia. Jefe de Servicio.

\*\*\*\*Licenciada en Farmacia. FEA

Servicio de Farmacia.  
Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid. España

## Resumen

La eficacia de los medicamentos y su seguridad dependen entre otros factores de una correcta temperatura de almacenamiento. Su conservación incorrecta puede significar un riesgo elevado para la salud de los pacientes, además de un importante impacto económico.

La Ley 19/1998 de Ordenación y Atención Farmacéutica de la Comunidad de Madrid otorga al farmacéutico un papel fundamental en el mantenimiento de la cadena de frío en la red de distribución y dispensación de productos farmacéuticos con el objeto de garantizar su eficacia y seguridad. Para facilitar la tarea del farmacéutico a la hora de determinar la estabilidad y validez de un medicamento ante una ruptura temporal de su secuencia de refrigeración, el Servicio de Farmacia del Hospital Ramón y Cajal ha realizado una amplia revisión de la estabilidad de los medicamentos termolábiles incluidos en la Guía Farmacoterapéutica del Hospital cuando por distintos motivos se ha interrumpido la cadena del frío.

Los datos a revisar se han obtenido mediante consulta de las fichas técnicas de especialidades farmacéuticas, consulta telefónica con laboratorios fabricantes y búsqueda en Medline. Se presentan los datos de estabilidad en una tabla ordenada alfabéticamente por Principio Activo a fin de facilitar su consulta de forma ágil.

**Palabras clave:** Medicamentos termolábiles, Estabilidad, Conservación, Temperatura ambiente, Cadena de frío.

---

Correspondencia:  
Covadonga Perez Menéndez Conde  
Servicio de Farmacia  
Hospital Ramón y Cajal  
Carretera de Colmenar s/n - 28034 Madrid (España)  
e-mail: cperezme.hrc@salud.madrid.org



## *Revision of the stability in the thermolabile medicaments at environment temperature*

### *Summary*

The efficiency of the medicaments and its security depend with one factor and another one on the correct storage temperature. Its wrong conservation can mean a high risk for the patient's health, besides of having a high economical impact.

The 19/ 1998 Ordering and Pharmaceutical attention Law of the Madrid Community concedes to the pharmaceutical a fundamental role in keeping of the "cold chain" in the pharmaceutical products distribution and dispensation network with the purpose of guaranteeing its stability and validity of a medicine when its refrigeration sequence have temporary been interrupted, the pharmacy service of the Ramón y Cajal Hospital (Madrid) have made a large revision of the stability of the thermolabile medicaments included in the Hospital's Pharmaceutical Guide when according to different causes the cold chain have been interrupted.

The data to check have been obtained by consulting of the technical data sheets of the different pharmaceutical specialities, by telephonical consulting with the manufacturers and the seeking in the Medline. The Stability data are shown in a table ordered by its Active principle (alphabetical ordered too), so it is possible to consult the information necessary easily and quick.

**Key words:** Thermolabile medicaments, Stability, Conservation, Environment Temperature, Cold Chain.

### **Introducción**

La estabilidad de los medicamentos puede verse comprometida por diversos factores ambientales, tales como la temperatura, la luz, la humedad, las radiaciones, los microorganismos, etc (1-2).

La temperatura juega un papel crítico en el proceso de conservación de los medicamentos. Los cambios de la misma aceleran todos los procesos de degradación, produciéndose cambios físicos y químicos del medicamento. Pero el problema no se origina sólo a partir del producto químico, sino también del material de acondicionamiento ya que su alteración puede disminuir su capacidad protectora sobre el medicamento (3-5).

Hay que tener en cuenta que la degradación química del medicamento lleva consigo una reducción del principio activo y por tanto supone una pérdida de eficacia terapéutica. También puede suponer un riesgo para la

salud, ya que en aquellos casos en que los productos de degradación son tóxicos puede verse comprometida la seguridad del paciente.

Ley del Medicamento de 1990 en el artículo 3º del Título I otorga al farmacéutico (tanto en oficinas de farmacia como en servicios de hospital y centros de Salud), la responsabilidad de la custodia, conservación y dispensación de los medicamentos de uso humano (6); debiendo prestar un especial cuidado en aquellos medicamentos que requieran unas características de conservación específicas como es el caso de los medicamentos de naturaleza termolábil (Ley 19/1998 de Ordenación y Atención Farmacéutica de la Comunidad de Madrid) (7).

Estos deben almacenarse entre un rango de temperatura muy estrecha (2-8 °C); una posible exposición del fármaco sobre o debajo de dicho rango puede disminuir o eliminar su actividad, y hacerles ineficaces (8), siendo por tanto necesario desechar el producto.



En la actualidad la aparición cada vez mayor en el mercado farmacéutico de una gran variedad de medicamentos de origen biotecnológico, en los cuales resulta crítico mantener la temperatura de conservación desde la fase de su fabricación industrial hasta el momento de ser administrados, para poder asegurar su estabilidad, obliga al farmacéutico a aumentar su actuación e implicación en la conservación de los mismos (9).

Teniendo en cuenta el elevado coste de algunos de estos medicamentos, una mala conservación puede llevar a elevadas pérdidas económicas (10). Por tanto, dado el elevado riesgo sanitario para el paciente así como el impacto económico de dichas pérdidas, la responsabilidad del farmacéutico es fundamental en el mantenimiento de un adecuado almacenamiento y conservación de los medicamentos a la temperatura adecuada, así como de que disponga de los conocimientos adecuados para poder actuar en el caso de que la cadena de frío se haya visto interrumpida.

Por otra parte, y dado que muchos de estos medicamentos son administrados por el propio paciente en su domicilio, el farmacéutico debe participar activamente en la información al usuario sobre la forma idónea de conservar los mismos.

El objetivo de esta revisión, es presentar los datos disponibles relativos a la estabilidad de los medicamentos de naturaleza termolábil para afrontar la toma de decisiones cuando se rompe la cadena del frío.

## Material y métodos

Se seleccionaron los medicamentos termolábiles incluidos en la Guía Farmacoterapéutica del Hospital. Para cada uno de los principios activos se recogió información relativa a: Principio activo, nombre comercial del medicamento, laboratorio proveedor, temperatura de exposición, tiempo de estabilidad del fármaco a dicha temperatura, observaciones (información aclaratoria y/ o adicional)

La tabla recoge los datos ordenados alfabéticamente por principio activo.

Los datos de estabilidad se obtuvieron a través de la ficha técnica actualizada del producto, búsqueda en Micromedex, consulta telefó-

nica con los laboratorios e información escrita de los mismos, y por una búsqueda en Medline; para llevar esta búsqueda se introdujeron los siguientes términos MESH: storage, termolabile, temperature, refrigeration, "effects of temperature", stability y medication.

Esta revisión recoge información de 16 especialidades no comercializadas en España y disponibles a través del Departamento de Medicamentos Extranjeros del Ministerio de Sanidad y Consumo, así como de 163 especialidades farmacéuticas registradas en España, lo que supone un 51% de las especialidades termolábiles recogidas en el Catálogo de Especialidades Farmacéuticas del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos.

## Resultados

La estabilidad de los medicamentos tras la rotura de la cadena de frío se recogen en la tabla nº 1.

## Conclusiones

Aunque nuestro estudio se centra fundamentalmente en el efecto que ejerce la temperatura ambiente sobre los medicamentos de naturaleza termolábil no conviene olvidar las desastrosas consecuencias derivadas de un almacenamiento a temperatura excesivamente baja, práctica muy habitual en la rutina médica, que se ve reflejada en algunos estudios de conservación de medicamentos (2).

Para algunas especialidades farmacéuticas nuestro estudio puede reflejar datos de estabilidad a temperatura ambiente inferiores a los publicados en otros trabajos (10-11), este hecho puede ser debido a que hemos dado prioridad a los datos de estabilidad aportados por los laboratorios que con frecuencia facilitan márgenes de seguridad menores que los reflejados en estudios científicos de estabilidad según la temperatura de exposición del fármaco.

Los datos presentados pueden ser un punto de referencia en la toma de decisiones ante una posible ruptura de la cadena de frío de los medicamentos termolábiles, así como para facilitar la resolución de consultas relativas a este aspecto realizadas al Servicio de Farmacia por los profesionales del Hospital, y los pacientes.

Consideramos que es imprescindible que la Industria Farmacéutica facilite de forma rápida la información escrita relativa a los datos de estabilidad aquí mencionados.

### Bibliografía

1. Robert C Kellow, Carter L. Ferguson JD, Wade N. Spruill Jr. Drug adulteration in pre-hospital emergency medical services. A Report of Findings in Science, Law and Government. <http://www.health.ms.gov/msdhsite/index.com/35,102,99,pdf/ems-drugadul.pdf>
2. Jeremijenko A, Kelly H, Sibthorpe B and Attewell R. Improving vaccine storage in general practice refrigerators. *BMJ* 1996; 312: 1651-1652.
3. Sellés Flores E. Estabilidad del Medicamento. En: Faulí i Trillo C. Tratado de Farmacia Galénica. 1ª ed. Luzán 5, DL; 1993. p. 59-76.
4. Torres Labandera, JJ, Perez Marcos M<sup>a</sup> B. Estabilidad. En: Vila Jato JL. Tecnología Farmacéutica Volumen I: Aspectos fundamentales de los sistemas farmacéuticos y operaciones básicas 1º Parte. Editorial Síntesis. Madrid. 1997. p. 317-362.
5. Valenzuela Calahorro C. Transformaciones de los sistemas materiales. En: Valenzuela Calahorro C. Química General e Inorgánica. Granada: Universidad de Granada; 2002. p. 175-205.
6. Ley 25/1990, de 20 de diciembre, B.O.E. del 21, del Medicamento.
7. Ley 19/1998 de Ordenación y Atención Farmacéutica de la Comunidad de Madrid.
8. Bell KN, Hogue CJ, Manning C, Kendal AP. Risk factors for improper vaccine storage and handling in private provider offices. *Pediatrics* 2001; 107 (6): E100.
9. Crommelin D.J. A.. Differences between biopharmaceuticals and low-weight pharmaceuticals. *EJHP* 2003; 1: 73-94.
10. García Vázquez N, Ruano Encinar M, García López A, Arenós Monzó C, Larrubia O, Jiménez Caballero E. Estabilidad de los medicamentos termolábiles a temperatura ambiente. *Farm Hosp* 1997; 21 (5): 283-288.
11. Seisdedos García N, Fernández Fernández M ¿Durante cuanto tiempo son estables a temperatura ambiente los medicamentos que son de conservación en nevera (2-8°C)? *PAM* 1997; 21 (206): 508-509.
12. Ficha técnica del laboratorio:
  - Acetato de desmopresina- Stimate®. 2002 Febrero.
  - Acetato de glatiramero-Copaxone®. 2003 Abril.
  - Albumina Humana-Albumina Humana Behring®. 2001 Marzo.
  - Darbeoetin alfa-Aranesp®. 2002 Agosto.
  - Estradiol-Estalis 50/250®. 2001 Diciembre
  - Factor IX purificado-Mononine®. 2003 Marzo.
  - Factor VIII purificado Monoclata-P®. 2004 Febrero.
  - Fibrina-Tissucol Duo®. 2000 Enero.
  - Formoterol-Neblik®. 2000 Junio.
  - Inactivador del complemento C1- Berinert-P®. 2003 Junio.
  - Inmunoglobulina Humana-Gammar-PI.V®. 2003 Marzo.
  - Interferón β-1b-Betaferon®. 2003.
  - Latanoprost-Xalatan®. 2001 Diciembre.
  - Lenograstim-Granocyte 34®. 2000 Enero.
  - Lopinavir/Ritonavir-Kaletra®. 2001 Marzo.
  - Nonacog alfa-BeneFIX®. 2003 Marzo.
  - Ritonavir-Norvir cápsulas®. 2001 Agosto.
  - Tetrahydrobiopterin- Tetrahydrobiopterin®. 2002 Marzo.
  - Toxina Botulínica Tipo B-NeuroBloc®. 2004 Junio
  - Alfa 1- Antitripsina- Prolastina®. 2004 Junio.
  - Insulina Humana-Insulatard®. 2002 Octubre.
  - Insulina Humana-Actrapid®. 2004 Enero.
  - Filgrastim-Neupogen®. 2004 Marzo.
  - Carmustina-Gliadel®. 1999 Agosto.
13. Drugdex Drug Evaluations (Micromedex 2004).
14. Información científica de Imatiniβ-Glivec® (Revisión 2003 Marzo) y Epoetina-β-Neorecormon® (Revisión 2004 Junio) Reteplasa - Rapilysin® (Revisión 2003 Diciembre). Factor antihemofílico Recombinante-Recombinante.® (Revisión 2002 Julio) Agencia Española del medicamento.
15. Hidrocortisona/Nitrato de miconazol-Brentan® crema. Prospecto.

TABLA 1

*Estabilidad de los medicamentos tras la rotura de la cadena de frío*

Principio activo	Especialidad Farmacéutica	Laboratorio	T°	Estabilidad a dicha temperatura	Observaciones
$\alpha$ 1 antitripsina	Prolastina®	Bayer	< 25°C	Caducidad del producto (12)	Desechar en caso de congelación (13)
$\alpha$ -Dornasa	Pulmozyme®	Roche Farma	30°C	2,5 días (dl)	La especialidad presenta la misma estabilidad a temperaturas de congelación (dl)
Abciximab	Reopro®	Lilly	30°C	72 horas (dl)	Desechar en caso de congelación (13)
Ac hialuronico	Healon®	Pfizer	25°C	4 semanas (dl)	
Acetato de glatiramero	Copaxone®	Aventis Pharma	15-25 °C	7 días (12)	
Agente inmunizante activo BCG	Immucys bcg®	Inibsa	25°C	No datos (dl)	
Albumina humana	Albumina humana 20%®	ZLB Behring	<25°C	Caducidad del producto (12).	
Albumina humana	Albumina humana 20%®	Grifols	25°C	3 años (dl).	
Albumina humana	Albumina humana 20%®	Grifols	30-35 °C	1 año (dl).	
Albumina humana	Human biotest® albumin 20%	Madaus	25°C	72 horas (dl)	
Albumina humana	Human biotest® albumin 5%	Madaus	25°C	72 horas (dl)	
Aldesleukina	Proleukin®	Chiron	25°C	24 horas (dl)	
Alemtuzumab	Mabcampath®	Schering	30°C	12 meses (dl)	La congelación esta expresamente desaconsejada (dl)
Alprostadilo	Alprostadil®	Pfizer	25°C	No datos (dl).	
Alteplasa	Actilyse®	Boehringer Ing.	< 25°C	Caducidad del producto (dl)	
Anfotericina b	Fungizona®	Bristol M. S.	> 15°C	4 horas (dl)	
Anfotericina complejo lipidico	Abelcet®	Elan Farma	25°C	Cada 5 días a 25°C se descuentan 45 días de la fecha de caducidad (dl)	
Anfotericina liposomal	Ambisome®	Gilead	25°C	1 año (10)	
Antígeno Haemophilus Influenza tipo B	Hiberix®	GSK	21°C 37°C	2 semanas (dl) 1 semana (dl)	Desechar la vacuna si ha sido congelada
Antígeno hepatitis A y B	Twinrix®	GSK	21°C 37°C	2 semanas (dl) 1 semana (dl)	Desechar la vacuna si ha sido congelada
Antígeno hepatitis B	Engerix B®	GSK	37°C 21°C	1 semana (dl) 2 semanas (dl)	Desechar la vacuna si ha sido congelada
Antitrombina	Antitrombina A III®	Grifols	25+ 2°C 40+2°C	2 años (dl). 1 año (dl).	Caducidad del producto
Antitrombina III	Kibernin-P®	ZLB Behring	25°C	Se resta un año a la fecha de caducidad (12).	
Asparaginasa	Kidrolase®	Aventis Pharma	25°C 30°C	48 horas (13) 1 mes (dl)	
Atracurio	Tracrium®	GSK	25°C	1, 2, 3 meses (dl)	Perdida de potencia del 8% Perdida de potencia del 99%, 95% y 92% respectivamente
Atracurio	Besilato de atracurio®	Inibsa	30°C	1 mes (dl).	Perdida de potencia del 8%
Basiliximab	Simulect®	Novartis Farma	25°C	No datos (dl)	
BCG intravesical	Oncotice®	Organón Española	> 8°C	No se garantiza estabilidad	
Bleomicina	Bleomicina®	Prasfarma	> 8°C	28 días (dl).	
Calcitonina	Miacalcic 200 spray nasal®	Novartis Farma	< 22°C	4 semanas (dl)	
Carmustina	Bi CNu®	Bristol M. S.	25°C	36 días a 25°C supone una perdida potencia del 3% (13)	
Carmustina	Gliadel®	Pensa	< 22°C	6 horas (12)	Si se recongela el producto debe utilizarse en 30 días (12)
Caspofungina	Cancidas®	MSD	25°C	48 horas (dl)	Es estable 48 horas a temperatura de congelación.
Cisatracurio	Nimbex®	GSK	25°C	21 días (dl)	
Clorambucilo	Leukeran comp®	Wellcome	30°C	1 semana (13)	
Cloranfenicol	Colircusi cloranfenicol®	Alcon Cusí	25°C	3-4 semanas(dl)	
Clortetraciclina	Colircusi aureomicina®	Alcon Cusí	25°C	Hasta su reconstitución(dl)	Una vez reconstituido conservar un máximo de 7 días en nevera
Darbepoetina alfa	Aranesp®	Amgen	25°C	7 días (12)	
Desmopresina	Minurin sol. nasal®	Ferring	25°C	3 semanas (13)	
Desmopresina, acetato	Stimate®	ZLB Behring	22°C	3 semanas (12)	

(dl) Datos del Laboratorio

Principio activo	Especialidad Farmacéutica	Laboratorio	Tº	Estabilidad a dicha temperatura	Observaciones
Dexametasona/ cloranfenicol	Colircusi de icol	Alcon Cusí	25°C	3-4 semanas(dl)	
Dexametasona/ cloranfenicol/ tetrizolina, clorh	Colircusi dexametaxona constrictor®	Alcon Cusí	25°C	3-4 semanas(dl)	
Dexametasona/ trimetoprim/ polimixina b	Oftalmotrim dexta®	Alcon Cusí	25 °C	Hasta su reconstitución(dl)	Una vez reconstituido conservar un máximo de 30 días en la nevera o 15 a 1º ambiente
Dexametasona/ antiinfecciosos top. Oticos	Otix®	Alcon Cusí	25 °C	Hasta su reconstitución	Una vez reconstituido conservar un máximo de 30 días en nevera o 15 a 1º ambiente
Dinoprostona	Prostaglandina ampollas®	Pfizer	25°C	No datos (dl)	
Dinoprostona	Prostaglandina comp®	Pfizer	25°C	No datos (dl)	
Doxiciclina	Vibravenosa®	Pfizer	20°C	1 mes	
Doxorubicina	Farmiblastina®	Pfizer	25°C	No datos (dl)	Si permanece congelada menos de 1 mes no se alteran las características del producto.(13)
Doxorubicina (liposomas)	Caelyx®	Schering Plough	25°C	No datos (dl)	
Drotrecogina α	Xigris®	Lilly	< 30°C	72 horas (dl)	
Epirubicina	Farmorubicina®	Pfizer	25°C	No datos (dl)	
Epoetina-β	Neorecormon®	Roche Farma	25°C	3 días (14)	
Epoprostenol	Flolan®	GSK	25°C	Caducidad del producto (dl)	
Eptifibátida	Integriliv	Schering Plough	25°C	23 horas (dl)	
Eritropoyetina α	Eporex®	Janssen Cilag	< 26°C	1 hora (dl)	
Ertapenem	Invanz®	MSD	< 25°C	Caducidad del producto (dl)	
Estradiol	Estalis 50/250®	Novartis Farma	25°C	6 meses (14)	
Etanercept	Enbrel®	Wyeth	25°C	24 horas (dl)	
Fab Antidigoxina	Digitales Antídoto®	Roche Farma	40°C	20 días (dl)	Presenta la misma estabilidad a temperatura de congelación (dl)
Factor Antihemofílico Recombinante	Recombinante	Baxter	15-25°C	6 meses	
Factor IX purificado	Mononine®	ZLB Behring	< 25°C	1 mes (12)	Desechar en caso de congelación porque se puede dañar el contenido del diluyente.
Factor VII activado	Novoseven®	Novo Nordisk	9-25°C	24 horas (dl)	
Factor VIII	Haemate-P®	ZLB Behring	≤ 25°C	6 meses (12)	
Factor VIII	Fanhdi®	Grifols	25+ 2°C 40+2°C	2 años (dl) 6 meses (dl)	Caducidad del producto
Factor VIII purificado	Monoclate-P®	ZLB Behring	< 25°C	6 meses (12)	La congelación puede dañar el contenido del diluyente.
Factor VIII recombinante	Helixate®	ZLB Behring	25°C	No datos (dl).	Desechar si se congela (dl).
Fenilefrina	Colircusi Fenilefrina®	Alcon Cusí	25°C	3-4 semanas (dl)	
Fentolamina	Regitine®	Novartis Farma	< 25°C < 30°C	1 semana (dl) 2 días (dl)	
Fibrina	Tissucol duo®	Baxter	≥18°C	48 horas (12)	Debe conservarse a < -18°C
Filgrastim	Neupogen®	Amgen	9-30°C	7 semanas (dl)	La congelación accidental no afecta a su estabilidad (12)
Fluoresceína/ oxibuprocaina	Colircusi fluotest®	Alcon Cusí	25°C	3-4 semanas (dl)	
Folinato calcico	Lederfolin ampollas®	Wyeth Farma	25°C	1 año (dl)	
Formoterol	Neblik®	Yamanouchi Farma	25°C	3 meses (12)	
Fotemustina	Mustoforan®	Servier	25°C	10 semanas (dl)	Las ampollas de disolvente tienen una estabilidad de 3 años a 25°C (dl)
Gammaglobulina humana antihepatitis B	Gammaglobulina humana antihepatitis B®	Grifols	35+2°C	1 mes (dl)	
Gammaglobulina humana pasteurizada	Gammaglobulina humana pasteurizada®	Grifols	30+2°C	6 meses (dl)	
Globulina antitímocítica Equina	Linfoglobulina®	Imtix Sangstat	25°C	Desechar (dl)	
Globulina antitímocítica de conejo	Timoglobulina®	Imtix Sangstat	25°C	Desechar (dl)	
Glucagon	Glucagon-gen hypokit®	Novo Nordisk Pharma	25°C	18 meses (dl)	
Gonadorelina	Luforan®	Serono	23+2°C	48 meses (dl)	
Hidrocortisona /nitrato de miconazol	Brentan crema®	Esteve	25°C	3-4 semanas (15)	

(dl) Datos del Laboratorio

Principio activo	Especialidad Farmacéutica	Laboratorio	Tº	Estabilidad a dicha temperatura	Observaciones
Imatinib	Glivec®	Novartis	< 30°C	Caducidad del producto (14)	
Imiglucerasa	Cerezyme®	Genzyme	25+2°C	7 días (dl)	Se recomienda que la exposición del producto a temperatura ambiente no exceda 48 horas
Inactivador del complemento C1	Berinerit-P®	ZLB Behring	< 25°C	5 meses (12)	
Infliximab	Remicade®	Schering Plough	30°C	12 meses (dl)	El producto es estable 7 días a temperaturas de congelación
Inmunoglobulina	Intraglobin CP®	Biotest Pharma	25°C	72 horas (dl)	
Inmunoglobulina	Intraglobin fv	Biotest Pharma	25°C	72 horas (dl)	
Inmunoglobulina (IgM, IgG, IgA)	Pentaglobin®	Biotest Pharma	25°C	72 horas (dl)	
Inmunoglobulina anticitomegalovirus	Cytotec Biotest®	Biotest Pharma	25°C	72 horas (dl)	
Inmunoglobulina anticitomegalovirus	Cytotec CP Biotest®	Biotest Pharma	25°C	72 horas (dl)	
Inmunoglobulina antihepatitis B	Hepatect®	Biotest Pharma	25°C	72 horas (dl)	
Inmunoglobulina antihepatitis B	Hepatect CP®	Biotest Pharma	25°C	72 horas (dl)	
Inmunoglobulina antitetánica	Gamma anti-tetanos®	Grifols	25+2°C	12 meses (dl)	
			35+2°C	3 meses (dl)	
Inmunoglobulina antitumoral	Atgam®	Pfizer	25°C	No datos (dl)	
Inmunoglobulina humana	Gammar-PIV®	ZLB Behring	< 25°C	Caducidad del producto (12)	La congelación puede dañar el contenido del diluyente
Inmunoglobulina inespecífica	Flebogamma IV 5 %®	Grifols	25+ 2°C	2 años (dl)	
			40+2°C	6 meses (dl)	
Insulina cristalina	Actrapid®	Novo Nordisk	9-25°C	6 semanas (12)	
Insulina glargina	Lantus®	Aventis Pharma	< 30°C	28 días (12)	
			15°C	168 horas (dl)	
			25°C	48 horas (dl)	
Insulina humana	Humalina®	Lilly	35°C	12 horas (dl)	
			15°C	168 horas (dl)	
			25°C	48 horas (dl)	
Insulina humana	Humaplust®	Lilly	35°C	12 horas (dl)	
			15°C	168 horas (dl)	
			25°C	48 horas (dl)	
Insulina isofánica	Insulatard NPH®	Novo Nordisk	9-25°C	6 semanas (12)	
			15°C	168 horas (dl)	
			25°C	48 horas (dl)	
Insulina lispro	Humalog®	Lilly	35°C	12 horas (dl)	
			15°C	168 horas (dl)	
			25°C	48 horas (dl)	
Interferon α-2a	Roferon A jer prec®	Roche Farma	25°C	7 días (dl)	Presenta la misma estabilidad a -6°C
			25°C	7 días (dl)	Presenta la misma estabilidad a Temperatura de congelación
			25°C	7 días (dl)	
Interferon α-2b	Intron A (plumas multidosis)®	Schering Plough	30°C	2 días (dl)	
			25°C	4 semanas (dl)	
			25°C	7 días (dl)	
Interferon α-2b Pegilado	Pegintron®	Schering Plough	< 25°C	18 meses	
			< 25°C	3 meses (12)	
			25°C	30 días (13)	
Interferon β-1a	Avonex®	Schering Plough	< 25°C	30 días (dl)	
			< 25°C	30 días (dl)	
Interferon γ-1b	Imukin®	Boehringer Ing.	> 8°C	Desechar (dl)	
Isoprenalina	Aleudrina®	Boehringer Ing.	25°C	6 meses (dl)	
Lanreotido	Somatulina®	Ipsen Pharma	25°C	3 meses (dl)	
Latanoprost	Xalatan®	Pfizer	25°C	4 semanas (12)	
Lenograstim	Granocyte 34®	Aventis Pharma	30°C	2 semanas (12)	
Lopinavir/ ritonavir	Kaletra caps®	Abbott	9-30°C	42 días (12)	
Lopinavir/ ritonavir	Kaletra soluc.®	Abbott	9-30°C	2 meses (13)	
Mecloretamine	Mustargen®	MSD	< 40°C	1 mes (dl)	
Melfalan	Melfalan comp®	GSK	< 25°C	1 semana (13)	
Metilergome-trina	Methergin ampollas®	Novartis Farma	< 25°C	< 2 semanas (dl)	
Molgramostim	Leucomax®	Schering Plough	25°C	24 horas (dl)	
			25°C	48 horas (dl)	A falta de 3 meses para caducar
Muromonab	Okt 3®	Janssen-Cilag	30°C	1 semana (dl)	A falta de 6 meses para caducar
			21°C	2 semanas (dl)	
Neisseria meningitidis A+C polisacáridos	Mencevax®	GSK	37°C	1 semana (dl)	
			25°C	1 mes (12)	La congelación puede dañar el disolvente

(dl) Datos del Laboratorio



Principio activo	Especialidad Farmacéutica	Laboratorio	T°	Estabilidad a dicha temperatura	Observaciones
Octreotido	Sandostatín lar	Novartis Farma	< 25°C	< 4 días (dl)	
Oxitocina	Syntocinon®	Novartis Farma	< 30°C	< 3 semanas (dl)	
Pancuronio	Pavulon®	Organón España	< 30°C	6 meses (13)	En caso de congelación no se garantiza su estabilidad (dl)
Peginterferon α-2a	Pegasys®	Roche Farma	25°C	7 días (dl)	Es estable 7 días a una temperatura de hasta -20°C (dl)
Pentostatin	Nipent®	Wyeth Farma	25°C	24 horas (dl)	
Pirenoxina	Clarvisan	Alcon Cusí	25°C	Hasta su reconstitución (dl)	Reconstituido conservar 20 días en nevera
Polivitaminico	Gotacebrina®	Lilly	25°C	24 horas (15)	
Protamina	Protamina Rovi®	Rovi	20-25°C	48 horas (dl)	
Proteína sérica humana	Biseko®	Madaus	25°C	72 horas (dl)	
Quinopristina/dalfopristina	Synercid®	Aventis Farma	< 30°C	7 semanas (dl)	
Rasburicasa	Fasturtec®	Sanofi-Synthelabo	25+2°C	15 días (dl)	
Reteplesa	Rapilysin®	Roche Farma	< 25°C	Caducidad del producto (14)	
Ritonavir	Norvir capsulas®	Abbott	< 25°C	30 días (12)	
Rituximab	Mabthera®	Roche Farma	30°C	18 días (dl)	Es estable 3 días a -20°C
Rocuronio	Esmeron®	Organón España	8-30°C	12 semanas (dl)	No existen da tos en caso de congelación (dl)
Saquinavir	Fortovase®	Roche Farma	30°C	4 días (dl)	Congelación durante 3 días no afecta a su estabilidad
Secretina	Secrelux®	Pharma Intern.	25°C	Desechar (dl)g	
Sirolimus	Rapamune®	Wyeth Farma	25°C	24 horas (dl)	
Sirolimus	Rapamune sol.®	Wyeth Farma	25 °C	30 días (13)	
Solución para la perfusión y conservación de órganos	Viaspan®	Bristol MS	18-20 °C	10 horas (dl)	Desechar si la solución se oscurece o aumenta el número de partículas en suspensión.
Somatropina	Genotonorm miniquick®	Pfizer	< 25°C	< 6 meses (dl)	El producto no podrá volver a conservarse en la nevera
Streptokinase	Streptase®	ZLB Behring	< 25°C	Hasta fecha de caducidad (13)	
Surfactante pulmonar porcino	Curosurf®	Chiesi España	25°C	24 horas (14)	
Suxametonio	Anectine®	GSK	25°C	14 días (dl).	
Tetracosactido	Synacthen ampollas®	Novartis Farma	<25°C	3 ó 4 horas (dl)	
Tetrahidrobiopterina	Tetrahidrobiopterin®	Pharma Intern.	25°C	2 mes (12)	Conservar en el congelador
Tetrazololol/cloranfenicol/médroxiprogesterona.	Colircusi Medrivas antibiotico®	Alcon Cusí	25°C	3-4 semanas (dl)	
Tiotepa	Onco Tiotepa®	Prasfarma	25°C	3 meses (dl)	Estabilidad del 100 %.
Tiotropina	Thyrogen®	Genzyme	23-27°C	24 meses (dl)	
Tobramicina	Tobi®	Chiron Iberia	< 25°C	28 días (dl)	En caso de congelación no se garantiza su estabilidad (dl)
Toxina botulínica tipo A	Dysport®	Ipsen Pharma	25°C	3 días (dl)	
Toxina botulínica tipo B	Neurobloc®	Medeus Pharma	25°C	8 horas (12)	
Toxoide diftérico/tetánico	Ditanrix®	GSK	37°C 21°C	1 semana (dl) 2 semanas (dl)	Desechar la vacuna si ha sido congelada
Toxoide tetánico	Anatoxal Tedi®	Berna Biotech	25°C	24 horas a 25°C restan 2 meses a fecha de caducidad. De 72 a 120 horas restan 6 meses a la fecha de caducidad.	Desechar la vacuna en caso de congelación
Trastuzumab	Herceptin®	Roche	40°C	30 días (dl)	Es estable 3 días a temperatura de -70°C
Trifluridina	Viromidín colirio	Alcon Cusí	25°C	3-4 semanas (dl)	
Tuberculina	Tuberculina®	Celltech Pharma	25°C 37°C	6 meses (dl) 2 semanas (dl)	La congelación no produce pérdida de actividad del producto
Vacuna varicela	Varitec®	Madaus	25°C	72 horas (dl)	
Vacuna varicela	Varitec cp®	Madaus	25°C	72 horas (dl)	
Vacuna pseudomonas aeruginosa	Aerugen®	Orphan Europe	25°C	1 mes (dl)	
Vacuna varicela	Varilrix®	GSK	21°C	1 semana (dl)	Es estable a temperaturas de congelación.
Vinblastina	Vinblastina®	Stada	8 -25°C	24 horas (dl)	
Vincristina	Vincrisul®	Stada	8 -25°C	24 horas (dl)	
Vindesina	Enison®	Stada	8 -25°C	24 horas (dl)	
Vinorelbina	Navelbine®	Pierre Fabre	25°C	72 horas (13)	
Virus poliomiélitis	Vacuna poliomiélitica®	Berna Biotech	25°C	24 horas a 25°C restan 2 meses a fecha de caducidad. De 72 a 120 horas restan 6 meses a la fecha de caducidad.	Desechar la vacuna en caso de congelación

(dl) Datos del Laboratorio





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

Nombre ..... Apellidos .....

Dirección de trabajo .....

Teléfono de trabajo .....

Dirección particular .....

Teléfono particular .....

e-mail .....

Fecha .....

### Cupón de suscripción

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

**Forma de pago**

Transferencia bancaria a:

Banco Popular

Titular: Carmen Martí Bernal - Revista O.F.I.L.

c/c. nº: 0075 - 0475 - 19 - 0705085980

Sucursal 00475-41 Madrid, Urbana 46

Avda. Reyes Católicos, 2

28040 Madrid

Tarjeta VISA nº:     |     |     |

Fecha de caducidad:   |

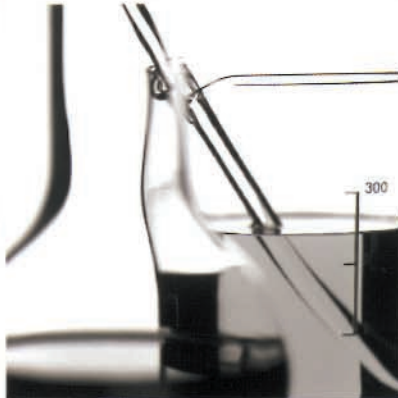
Enviar una fotocopia de esta página a la siguiente dirección:

Carmen Martí Bernal  
Servicio de Farmacia  
Fundación Jiménez Díaz  
Avda. Reyes Católicos, 2  
28040 Madrid (España)

Fecha y firma .....



Organización de Farmacéuticos Ibero-Latinoamericanos



## Calidad Farmacéutica y Gestión Hospitalaria

Es nuestro compromiso ofrecer cada vez más productos de alta calidad terapéutica y colaborar en todo momento con programas de formación y gestión hospitalaria.

hospital **ESTEVE**