

O.F.I.L.

REVISTA DE LA

VOL. 16 - Nº 3 - 2006

Editorial

A modo de despedida

GONZÁLEZ DE LA RIVA LAMANA JM

13

Originales

Bajada de precios máximos: Estimación del impacto sobre el gasto en recetas en un distrito sanitario

LÓPEZ PALOMINO J, RAMOS GUERRERO RM

15

Propuesta para la reforma del Manual de Normas y Procedimientos de un Departamento de Farmacia

REYES C, DELFINO AV

20

Utilización de Filgrastim en pacientes sometidos a trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos de sangre periférica (TASPE)

OYA ÁLVAREZ DE MORALES B, BARBERO HERNÁNDEZ MJ, TOLEDO LÓPEZ A, ARANDA GARCÍA J, HORNO UREÑA F, RAMÍREZ HUERTA JM

24

Eficacia y seguridad de Rituximab en el tratamiento del linfoma no-Hodking de células grandes difuso

VILLAMAYOR BLANCO L, MARTÍNEZ FRANCÉS A, MARTÍNEZ PENELLA M, JORGE VIDAL V, GONZÁLEZ CRESPO C, INIESTA NAVALÓN C

34

La farmacia hospitalaria en España: el Ayer, el Hoy y el Mañana

HERREROS DE TEJADA Y LÓPEZ-COTERILLA A

42

O.F.I.L.

REVISTA DE LA

Director

Ismael Escobar Rodríguez

Subdirector

Pedro Amariles Muñoz

Secretario de Dirección

Francisco Javier Bécares Martínez

Comité Editorial

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

Comité de Redacción

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



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

Son sus OBJETIVOS:

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

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

Presidente

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

Secretaria

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

Vicepresidenta

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

Tesorera

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

Ex-Presidentes

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

Colombia/EE.UU.

José Aleixo Prates e Silva (1984-1986)

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

Joaquín Ronda Beltrán (1986-1988)

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

Luz Milagros Gutiérrez (1988-1990)

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

Antonio Iñesta García (1990-1992)

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

Teresa Catalina Domecq Jeldres (1992-1994)

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

Ana María Menéndez (1994-1996)

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

Alberto Herreros de Tejada (1996-1998)

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

✠ *Guadalupe Solís Chavarín (1998-2000)*

México

Zully Moreno de Landivar (2000-2002)

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

Yaritza Castillo (2002-2003)

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

Martha Nelly Cascavita (2003-2006)

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

Delegados

Argentina

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

Bolivia

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

Brasil

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

Colombia

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

Costa Rica

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

Cuba

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

Chile

Pendiente de renovación

Ecuador

Rosario Palacios

España

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

Guatemala

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

Honduras

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

México

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

Nicaragua

Pendiente de renovación

Panamá

Pendiente de renovación

Paraguay

Pendiente de renovación

Perú

Pendiente de renovación

Portugal

Carla Barros

República Dominicana

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

El Salvador

Pendiente de renovación

Uruguay

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

Venezuela

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

Director de la Revista

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

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

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

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

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

Presentación de originales

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

d) Centro de trabajo donde ha sido realizado.

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

4. En su segunda página debe constar:

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

b) Palabras clave en español.

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

d) Key words. Palabras clave en inglés.

Referencias

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

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

–Artículos procedentes de revistas

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

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

Observaciones a los puntos anteriores:

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

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

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

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

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

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

d) Si se trata del editorial de la revista:

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

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

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

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

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

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

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

Kreel L. The use of metoclopramide in

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

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

– *Referencias procedentes de libros*

Los datos se dispondrán en el siguiente orden:

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

Si el libro consta de capítulos de varios autores diferentes:

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

Observaciones a los puntos anteriores:

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

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

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

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

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

Dibujos, Tablas, Fotografías

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

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

Aceptación y publicación

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

RECEPCIÓN DE ORIGINALES

Ismael Escobar Rodríguez

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

Web site:

<http://www.revistadelaofil.org>

Edita:

O.F.I.L.

Depósito Legal: BA-12/2001

ISSN: 1131-9429

Coordinación editorial y preimpresión:

Ibáñez&Plaza Asociados S.L.

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

Tel: 34-915 537 462

Fax: 34-915 532 762

E-mail: ofil@ibanezyplaza.com

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

Impresión:

Tintas&Papel

Abad Juan Catalán, 12

28032 Madrid

EDITORIAL

- 13 A modo de despedida
GONZÁLEZ DE LA RIVA LAMANA JM

ORIGINALES

- 15 Bajada de precios máximos: Estimación de impacto sobre el gasto en recetas en un distrito sanitario
LÓPEZ PALOMINO J, RAMOS GUERRERO RM
- 20 Propuesta para la reforma del Manual de Normas y Procedimientos de un Departamento de Farmacia
REYES C, DELFINO AV
- 24 Utilización de Filgrastim en pacientes sometidos a trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos de sangre periférica (TASPE)
OYA ÁLVAREZ DE MORALES B, BARBERO HERNÁNDEZ MJ, TOLEDO LÓPEZ A, ARANDA GARCÍA J, HORNO UREÑA F, RAMÍREZ HUERTA JM
- 34 Eficacia y seguridad de Rituximab en el tratamiento del linfoma no-Hodking de células grandes difuso
VILLAMAYOR BLANCO L, MARTÍNEZ FRANCÉS A, MARTÍNEZ PENELLA M, JORGE VIDAL V, GONZÁLEZ CRESPO C, INIESTA NAVALÓN C
- 42 La farmacia hospitalaria en España: el Ayer, el Hoy y el Mañana
HERREROS DE TEJADA Y LÓPEZ-COTERILLA A

EDITORIAL

- 13 As a goodbye
GONZÁLEZ DE LA RIVA LAMANA JM

ORIGINALS

- 15 Top prices decrease: impact estimate on prescription costs in a health district
LÓPEZ PALOMINO J, RAMOS GUERRERO RM
- 20 Suggestion for the reform of the Norms and Procedures Handbook at a Pharmacy Department
REYES C, DELFINO AV
- 24 Use of Filgrastim in patients with peripheral blood hematopoietic stem cell autologous transplantation
OYA ÁLVAREZ DE MORALES B, BARBERO HERNÁNDEZ MJ, TOLEDO LÓPEZ A, ARANDA GARCÍA J, HORNO UREÑA F, RAMÍREZ HUERTA JM
- 34 Rituximab efficacy and safety in diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma treatment
VILLAMAYOR BLANCO L, MARTÍNEZ FRANCÉS A, MARTÍNEZ PENELLA M, JORGE VIDAL V, GONZÁLEZ CRESPO C, INIESTA NAVALÓN C
- 42 Hospital pharmacy in Spain: past, present and future
HERREROS DE TEJADA Y LÓPEZ-COTERILLA A

editorial

A modo de despedida

Desde que nacemos estamos muriendo, pero esta perogrullada no la sentimos durante muchos años, hasta que poco a poco vamos constatando que cada vez hacemos menos, que cada vez dudamos mas, que cada vez eres menos querido tanto en lo humano como en lo profesional.

Hay que irlo aceptando con tranquilidad, con naturalidad e incluso con júbilo desde la perspectiva de haber procurado cumplir con las obligaciones que nos hemos ido encontrando en el desarrollo de la vida.

Desde este punto de vista hay que ser consciente de que cada vez estas más cerca del final, que cada vez uno hace menos y tienes menos capacidades físicas, que no intelectuales, a Dios gracias.

Esta revista, de la Organización tan querida y que se ha dado a conocer en tantos países de dos continentes, sin estructuras férreas, sino con la general misión de engrandecer y difundir la Farmacia a nada menos que todos los países de habla española y portuguesa, y que sinceramente creo que se ha logrado gracias a unos cuanto esforzados. Con W. Churchill hay que decir una vez mas que "nunca tan pocos hicieron tanto en beneficio de tantos", con espíritu fraternal y no de imposición.

Pienso en mi mismo, que después de completar mi periplo profesional primero en España y luego en Europa me lance en 1982 (año mágico para América y España) a debutar en Colombia, en la universidad del Atlántico de Barranquilla debido a un cariñoso empujón de mi entrañable amigo Joaquín Ronda de Alicante.

Una vez probaba la experiencia con satisfacción de los lugares pero mucho mas de mi persona recibiendo el afecto, la amistad, el reconocimiento, que nunca había tenido en mis dos periodos anteriores, fue como una dependencia país tras país evento tras evento repitiendo en algunos mas que en otros y en la inmensa mayoría de ellos con muy buenos recuerdos y deseos de volver.

Han sido trece naciones de Latinoamérica del Centro y Sudamérica, con Cursos, Jornadas, Conferencias, y Congresos conociendo naciones, gentes, culturas, músicas, alimentación, sanidad

oficial y autóctona, con un balaje terrible debiéndome considerar una persona enormemente afortunada.

Un recuerdo especial a Perú, a mis amigos peruanos, amigos de corazón como me lo han demostrado en mis doce visitas desde Trujillo al norte hasta Arequipa al sur, pero en general en todos los países existiendo solo la laguna de Ecuador que por muy diversas y especiales causas no me ha sido posible visitar.

Desde la "corta" distancia que separa el océano atlántico a todos y cada uno, países y personas, os doy las gracias de todo corazón y hasta que nos volvamos a reencontrar aunque sea en el mas allá.

Bajada de precios máximos: Estimación del impacto sobre el gasto en recetas en un distrito sanitario

Rev. O.F.I.L. 2006, 16;3:15-19

López Palomino J, Ramos Guerrero RM

Doctores en Farmacia, Especialistas en Farmacia Hospitalaria

Servicio de Farmacia. Distrito APS Bahía de Cádiz-La Janda. Cádiz (España)

Resumen

Objetivo: Realizar una estimación aproximada del impacto económico que supone por sí sola una bajada de precio máximo (Pmax) sobre el gasto en recetas en un Distrito de Atención Primaria.

Material y método: Estudio realizado durante los meses de Enero a Junio de 2.006 en un Distrito de Atención Primaria de Salud que atiende aproximadamente a 450.000 habitantes. A partir del listado de precios máximos editado por el Servicio Andaluz de Salud (SAS) se seleccionaron aquellas presentaciones que bajan más de un 5% su precio de facturación cuando son prescritas por principio activo. De este grupo y para simplificar cálculos se eliminaron aquellos principios activos de muy bajo consumo en primaria. De la base de datos Microstrategy del SAS se obtienen los envases consumidos y el porcentaje medio de recetas prescritas por principio activo en el Distrito durante el periodo de estudio.

Resultados: El porcentaje de recetas por principio activo fue del 76,18%. El dato del ahorro que genera cada presentación que baja su Pmax resulta de multiplicar el número de envases consumidos en el periodo de estudio por lo que baja un envase y por el porcentaje de recetas prescritas por principio activo (76,18%). El ahorro conseguido con esta medida ronda el medio millón de euros.

Conclusiones: El sistema de Pmax de Andalucía supone por sí solo una herramienta valiosa de contención del gasto farmacéutico, sin menoscabo de la calidad de prescripción, lo que ha llevado a otras comunidades autónomas a emprender la misma estrategia.

Palabras clave: Precios máximos, uso racional medicamento.

Correspondencia:

Jesús López Palomino

Distrito de Atención Primaria Bahía de Cádiz-La Janda

Avda Ramón de Carranza, 19

14006 Cádiz

E-mail: lomeque@yahoo.es

Top prices decrease: impact estimate on prescription costs in a health district

Summary

Aim: To undertake an approximate evaluation of the financial impact deriving solely from reduced maximum prices (Pmax) on the prescription expenditure of a Primary Healthcare District. **Material and Method:** This study was carried out during the period from January to June 2006 in a Primary Healthcare District of approximately 450.000 inhabitants. From the maximum price list published by the Andalusian Health Authority "Servicio Andaluz de Salud" (SAS) we selected those presentations offering a 5% reduction in price when prescribed generically. In order to simplify our calculations, we then eliminated from this group those generic drugs prescribed only very infrequently in primary healthcare. The SAS MicrostrategyÆ database provided the number of units used and the average percentage of generic prescriptions issued in the Healthcare district during the period of study.

Results: The percentage of generic prescriptions was 76.18%. The cost savings generated by each presentation offering a reduced Pmax was calculated by multiplying the number of units consumed in the period of study by the amount of reduction per unit and by the percentage of generic prescriptions (76.18%). The savings achieved with this measure was approximately 500.000 Euros.

Conclusions: Without undermining prescription quality, the Andalusian Pmax system alone is a valuable tool in achieving pharmaceutical cost restraint, and as a result, this has led other autonomous communities to adopt the same strategy.

Key Words: Maximum prices, rational use of medication.

Introducción

El aumento de la facturación en recetas de medicamentos con cargo a los sistemas públicos de salud es uno de los principales problemas que amenazan la sostenibilidad de los mismos (1). En los últimos años se ha asistido en España al aumento imparable del gasto farmacéutico a pesar de las medidas emprendidas por las autoridades sanitarias nacionales para la contención del gasto (precios de referencia, bajada de márgenes comerciales, impulso de los fármacos genéricos, bajada de los precios de los medicamentos,...). A pesar de todas estas medidas, según datos del Ministerio de Sanidad y Consumo (2), el incremento nacional interanual del gasto farmacéutico en recetas oficiales fue de 5,63% en el 2005.

Andalucía, sin embargo, se ha desmarcado de estos valores, creciendo interanualmente a mitad de ritmo, en concreto un 2,74% en el mismo periodo. Esto es debido, además de por el impulso de múltiples actividades de Uso Racional del Medicamento (3,4), a una medida pionera: la adopción de un pacto con la Corporación Farmacéutica Andaluza para el establecer unos "precios máximos" (Pmax) a pagar por las recetas, siempre que éstas vengán prescritas por principio activo.

Cada seis meses, el Servicio Andaluz de Salud (SAS) revisa a la baja los Pmax que pagará por la facturación, por parte de las oficinas de farmacia, de recetas prescritas por Denominación Común Internacional (DCI), o sea, por recetas prescritas por principio activo y no por marca comercial. Los Pmax se establecen

como el precio más alto de las dos especialidades más económicas que existan en el mercado y que contengan el mismo principio activo, forma farmacéutica, dosis y cantidad. Estos Pmax bajan debido a la aparición de nuevas marcas o fármacos genéricos más baratos que los que anteriormente estaban comercializados, o debido a que una marca ya comercializada, haya pedido y se le haya concedido, una bajada de precio por parte del Ministerio de Sanidad y Consumo.

Ejemplo:

Virmen® 3% 4,5 g pomada oftálmica 7,28€

Zovirax® 3% 4,5 g pomada oftálmica 7,56€

Cusiviral® oftálmico 3% 4,5 g pomada 7,58€

Las tres especialidades son Aciclovir 30 mg/g 4,5 g pomada oftálmica: Pmax=7,56€

El objetivo del presente trabajo es realizar una estimación aproximada del impacto económico que supone una bajada de Pmax sobre el gasto en recetas en el Distrito de Atención Primaria Bahía de Cádiz-La Janda del Sistema Sanitario Público de Andalucía (SSPA).

Material y método

El estudio se ha realizado en El Distrito de Atención Primaria de Salud Bahía de Cádiz-La Janda (Cádiz) que da cobertura a una población de unos 450.000 habitantes.

A partir del nuevo listado de Pmax que entró en vigor el 1 de enero de 2.006 se seleccionaron aquellos principios activos en presentaciones que bajaron más de un cinco por ciento (5) en su Pmax. De este grupo y para simplificar cálculos, se eliminaron aquellos de muy baja prescripción en atención primaria como por ejemplo: Amikacina 125 mg y 250 mg en 1 inyectable, Carboplatino 50 mg y 150 mg en 1 inyectable...

A continuación, de la base de datos Microstrategy® del SAS, que contiene toda la información referente a la facturación de medicamentos prescritos en recetas oficiales del SSPA, se obtuvieron:

a)El número de envases que durante el periodo de estudio Enero-Junio de 2.006 se prescribieron de las especialidades anteriormente seleccionadas.

b)El dato del porcentaje medio de recetas prescritas por principio activo en el Distrito

durante el periodo de estudio. Este valor es necesario para poder realizar los cálculos del impacto de la bajada de precios, ya que no todas las recetas se realizan por principio activo.

Así, para realizar los cálculos, el dato del ahorro estimado que genera cada presentación de un principio activo que ha bajado su Pmax resulta de multiplicar el número de envases prescritos en el periodo de estudio Enero-Junio de 2006 por el importe que baja un envase y por el porcentaje de recetas prescritas por principio activo en el Distrito.

Resultados

El dato medio de prescripción de recetas por principio activo en el periodo Enero-Junio de 2.006 fue de 76,18% en el Distrito, mientras que la media andaluza en atención primaria fue de 67,01%.

Como se aprecia en la tabla 1, el ahorro conseguido en estas presentaciones es muy considerable: 473.882€. A esta cantidad habría que sumar las pequeñas cantidades de aquellos principios activos que han bajado su precio menos de un 5% y que no se han considerado en este estudio para agilizar cálculos, con lo que el ahorro total puede rondar el medio millón de euros. Esta cantidad supone alrededor del 1% del presupuesto en farmacia del Distrito en el periodo estudiado, lo que ayuda sin duda a la contención del crecimiento de la factura farmacéutica.

Conclusiones

Nuestro estudio confirma, a nivel de Distrito Sanitario, que el sistema de Pmax instaurado en Andalucía supone una herramienta de gran valor para la contención del gasto en recetas. Presenta la limitación del hecho de utilizar el mismo porcentaje medio de prescripción por principio activo para todas las especialidades (de ahí que sea una estimación); esto es así debido a que identificar este porcentaje para cada grupo de fármacos incluidos en un Pmax es imposible. Otra limitación es el no considerar los medicamentos de muy baja prescripción en atención primaria.

TABLA 1
Consumo de envases de enero a junio de 2006

	Envases Consumidos	Pmax nuevo (€)	Pmax anterior (€)	Diferenc. (€)	Recetas por princ. activo	Ahorro (€)
Amlodipino 5mg, 30 Comprimidos	18.430	11,47	16,67	5,20	0,7618	73.007,86
Amlodipino 10mg, 30 Comprimidos	10.362	17,30	25,00	7,70	0,7618	60.782,04
Amoxicilina 500mg, 12 Capsulas	5.512	1,70	1,83	0,13	0,7618	545,88
Amoxicilina 500mg, 24 Capsulas	8.019	2,76	3,03	0,27	0,7618	1.649,40
Ciprofloxacino 500mg, 20 Comp	5.954	10,26	11,00	0,74	0,7618	3.356,46
Citalopram 20mg, 28 Comprimidos	11.305	16,37	18,91	2,54	0,7618	21.874,86
Citalopram 30mg, 28 Comprimidos	4.860	18,29	22,38	4,09	0,7618	15.142,60
Deflazacort 30mg, 10 Comprimidos	5.701	14,93	20,42	5,49	0,7618	23.843,19
Fluorometolona 1mg/5ml 5 Ml Colirio	507	1,63	1,78	0,15	0,7618	57,93
Fluoxetina 20mg, 14 Capsulas	253	3,68	5,21	1,53	0,7618	294,89
Fluoxetina 20mg, 28 Capsulas	8.996	6,90	7,76	0,86	0,7618	5.893,71
Fluvoxamina 100mg, 30 Comprimidos	356	12,23	14,88	2,65	0,7618	718,68
Fluvoxamina 50mg, 30 Comprimidos	284	6,91	7,43	0,52	0,7618	112,50
Formoterol 12mcg, 60 Caps-Inh	1.076	23,26	33,22	9,96	0,7618	8.164,18
Ketotifeno 1mg/5ml 150ml Sol Oral	3.797	4,70	5,05	0,35	0,7618	1.012,39
Levodopa 100mg/Carbidopa 25mg, 100 Comp	1.047	13,26	14,27	1,01	0,7618	805,58
Lisinopril 20mg / Hctz 12,50mg, 28 Comp	2.332	11,03	11,80	0,77	0,7618	1.367,92
Meloxicam 15mg, 20 Comprimidos	3.929	8,51	12,17	3,66	0,7618	10.954,79
Meloxicam 7,50mg, 20 Comprimidos	660	5,41	7,75	2,34	0,7618	1.176,52
Mirtazapina 15mg, 30 Comprimidos	211	19,03	26,06	7,03	0,7618	1.130,00
Naproxeno 550mg, 10 Comprimidos	560	2,98	3,19	0,21	0,7618	89,59
Nimodipino 30mg, 30 Comprimidos	208	8,19	8,82	0,63	0,7618	99,83
Omeprazol 10mg, 28 Capsulas	1.328	4,20	4,58	0,38	0,7618	384,43
Omeprazol 20mg, 14 Capsulas	6.785	3,72	3,93	0,21	0,7618	1.085,45
Omeprazol 20mg, 28 Capsulas	174.984	6,68	7,31	0,63	0,7618	83.980,77
Omeprazol 40mg, 28 Capsulas	8.678	17,03	18,29	1,26	0,7618	8.329,73
Pergolida 1mg, 30 Comprimidos	347	27,11	38,73	11,62	0,7618	3.071,68
Pergolida 250mcg, 50 Comprimidos	28	12,89	18,42	5,53	0,7618	117,96
Pravastatina 40mg, 28 Comprimidos	3.260	39,99	42,14	2,15	0,7618	5.339,46
Pravastatina 10mg, 28 Comprimidos	3.051	15,67	16,49	0,82	0,7618	1.905,89
Pravastatina 20mg, 28 Comprimidos	8.008	22,32	23,51	1,19	0,7618	7.259,59
Quinapril 5mg, 60 Comprimidos	191	7,91	10,83	2,92	0,7618	424,87
Risperidona 1mg, 20 Comprimidos	75	11,57	16,63	5,06	0,7618	289,10
Risperidona 1mg, 60 Comprimidos	1.051	33,60	48,10	14,50	0,7618	11.609,45
Risperidona 3mg, 20 Comprimidos	87	33,52	47,99	14,47	0,7618	959,02
Risperidona 3mg, 60 Comprimidos	1.012	98,46	140,77	42,31	0,7618	32.618,54
Risperidona 6mg, 30 Comprimidos	123	98,46	140,77	42,31	0,7618	3.964,51
Risperidona 6mg, 60 Comprimidos	316	175,91	230,70	54,79	0,7618	13.189,53
Sertralina 100mg, 30 Comprimidos	3.759	27,57	29,70	2,13	0,7618	6.099,48
Sertralina 50mg, 30 Comprimidos	6.281	18,45	19,93	1,48	0,7618	7.081,60
Simvastatina 10mg, 28 Comprimidos	15.974	5,51	6,12	0,61	0,7618	7.423,09
Simvastatina 20mg, 28 Comprimidos	34.339	9,78	10,84	1,06	0,7618	27.729,02
Trimetazidina 20mg, 60 Comprimidos	17.543	5,41	6,09	0,68	0,7618	9.087,70
Venlafaxina 75mg, 60 Comprimidos	451	44,65	64,7	20,05	0,7618	6.888,61
Venlafaxina 50mg, 30 Comprimidos	159	17,52	25,38	7,86	0,7618	952,05
Venlafaxina 37,50mg, 60 Comprimidos	214	27,44	39,77	12,33	0,7618	2.010,10
TOTAL						473.882,44

Las bajadas de Pmax que se producen periódicamente favorecen a los Distritos de Atención Primaria a ajustarse a los presupuestos anuales asignados para el gasto en medicamentos. No obstante, existen otras estrategias implantadas para impulsar el Uso Racional de los Medicamentos, fundamentalmente relacionadas con ajustar la prescripción a la mejor evidencia científica basada en ensayos clínicos aleatorizados y metaanálisis. Todo a fin de ofrecer un mayor y mejor servicio sanitario ajustándose al gasto esperado y disminuyendo los incrementos interanuales de crecimiento en farmacia que hacen peligrar la sostenibilidad del sistema.

Este ahorro, sin embargo, no repercute para nada en la calidad de la prescripción ya que el médico elige libremente el principio activo en la forma farmacéutica que le parece más oportuna para tratar a sus pacientes. Si bien es cierto que todos los medicamentos que comparten un mismo Pmax tienen la misma composición en principio activo cuanti y cualitativa, tienen la misma bioequivalencia y están sometidos a los mismos controles de calidad, sí puede ocurrir que los excipientes sean distintos y en algún caso particular, un paciente no pueda recibir cualquier marca. En ese caso el médico deberá tener registrada esta incidencia en la historia de su paciente y prescribir por marca comercial aquella que no ocasiona problema alguno.

El problema más importante que puede surgir como consecuencia de las bajadas continuas de Pmax es que el paciente crónico cambie de envase con relativa frecuencia, ya que el medicamento que le ofertaban en la oficina de farmacia que tenía un precio igual o menor que el Pmax, puede verse excluido de la financiación debido a que otras marcas reduzcan aún más su importe. Este cambio de envase puede originar confusión a la hora de la administración y originar los indeseables problemas relacionados con la medicación. Sería oportuno

realizar estudios en este sentido o conocer el grado de aceptación por parte de los usuarios de estas medidas.

En Julio de 2006 ha entrado en vigor un nuevo listado de Pmax, que incluye bajadas de moléculas que sólo tenían un precio en las distintas marcas comercializadas (como Metformina 850 mg 50 comprimidos, ácido Alendrónico semanal 70 mg 4 comprimidos, Finasterida 5 mg 28 comprimidos o Tamsulosina 0,4 mg 30 cápsulas) y de otras que ya habían bajado y que vuelven a bajar (como el Omeprazol 20 mg 28 cápsulas). Esta bajada viene a sumarse a todas las anteriores realizadas desde la entrada en vigor de los Pmax en 2001, con lo que el ahorro alcanzado en Andalucía por esta medida va aumentando mes a mes y en el verano de 2006 se estima en unos 120 millones de euros. Esto ha hecho que otras comunidades autónomas hayan adoptado recientemente la misma estrategia para la contención del gasto.

Bibliografía

1. Gómez Martínez, ME, Ruiz Romero, JA, Martínez Olmos, J. Políticas de uso racional del medicamento en Europa. *Revista de Administración Sanitaria* (1999); 3(9): 93-107.
2. <http://www.msc.es/profesionales/farmacia/datos/home.htm> (en línea 31/3/06).
3. Utilización Racional de Medicamentos. Series divulgativas, documento nº1, Sociedad Española de Farmacéuticos de Atención Primaria (SEFAP); 1996.
4. Utilización Racional de Medicamentos. Series divulgativas, documento nº2, Sociedad Española de Farmacéuticos de Atención Primaria (SEFAP); 1997.
5. Listado de principios activos cuyo precio máximo bajará en enero/2006 más de un 5%. Colegio Oficial de Farmacéuticos de la Provincia de Cádiz. 18/10/2005

Propuesta para la reforma del Manual de Normas y Procedimientos de un Departamento de Farmacia

Rev. O.F.I.L. 2006, 16;3:20-23

REYES C*, DELFINO AV**

*Becario Académico. Cátedra de Práctica Profesional Atención Farmacéutica III. Facultad de Farmacia. Universidad Central de Venezuela

**Farmacéutico Especialista II. Hospital General "Dr. Miguel Pérez Carreño". Caracas (Venezuela)

Resumen

Objetivo: El Manual de Normas y Procedimientos (MNP) es una herramienta administrativa que optimiza la utilización de los recursos materiales y humanos en las organizaciones. El objetivo de la propuesta fue impulsar la Reforma del MNP del Departamento de Farmacia del Hospital General "Dr. Miguel Pérez Carreño", mediante el Proceso Administrativo, para satisfacer las necesidades funcionales y estructurales de los servicios farmacéuticos que demanda la institución.

Material y Métodos: El Proceso Administrativo lo conforman cuatro etapas: Planificación, Organización, Dirección y Evaluación.

Resultados: La reforma ha permitido abordar y mejorar la organización de los servicios, racionalizar los recursos y optimizar las actividades clínicas, logísticas y administrativas.

Resultados: Mediante las pautas desarrolladas para reformar el MNP, se obtuvo una estructura organizativa y funcional acorde a las necesidades de una farmacia institucional moderna de un Hospital tipo IV, amparado en las leyes y normativas relacionadas con el ejercicio de la profesión.

Palabras clave: Manual de Normas y Procedimientos, Proceso Administrativo, Organización, Reforma.

Correspondencia:

C. Reyes

Farmacéutico. Becario Académico.

Cátedra de Práctica Profesional Atención Farmacéutica III.

Facultad de Farmacia.

Universidad Central de Venezuela.

E-mail: klaus125mg@yahoo.com

Suggestion for the reform of the Norms and Procedures Handbook at a Pharmacy Department

Summary

Aim: The Standard and Procedures Manual (MNP) is an administrative tool that improve the use of both resources human and material inside any kind of organization. The goal of this proposal was to encouragement reform of the MNP on Pharmacy Department of the "Dr. Miguel Pérez Carreño" General Hospital, through implementation of Administrative Process to satisfy functional and structural needs of pharmacy services that demand the institution.

Material and Method: Administrative Process is constituted by four steps: Design, Organization, Direction and Evaluation.

Results: Advantages of this tool to reform MNP are allowing improvement of the services organization, rationalize resources and optimize clinical logistical and administrative activities.

Conclusions: Support on development directives to make the reform, was obtained a functional and organizational structure of the Pharmacy Department according to the needs of a modern institutional pharmacy associated to a tertiary level type IV Hospital, under protection of current laws and standards related to exercise of the profession.

Key Words: Standard and Procedures Manual, Administrative Process, Organization, Reform.

Introducción

Para que un Manual de Normas y Procedimientos refleje las necesidades dadas de un Hospital, deberá ser elaborado específicamente para este.(1) Es por ello que el Departamento de Farmacia del Hospital General "Dr. Miguel Pérez Carreño" (HGMPC) adscrito al Instituto Venezolano de los Seguros Sociales (IVSS), está en la obligación de tener una herramienta administrativa que le permita definir su estructura organizativa, el diseño de sus instalaciones, la complejidad operativa, el alcance de los servicios brindados y el número del personal que en este Departamento labora.

Esta propuesta se plantea debido a la necesidad que existe en el Departamento de Farmacia del Hospital de renovar las herramientas utilizadas por la Administración del Departamento como guías del desempeño laboral y de actualizar las funciones de todo el personal que allí trabaja, con el fin de facilitar un uso seguro, cabal y eficiente de los recursos humanos y el cumplimiento de tareas de una manera exitosa.

Mediante el Proceso Administrativo, que consiste en un conjunto de fases o etapas a través de las cuales se efectúa la administración, es factible realizar de forma organizada y con criterio de excelencia, todas las reformas necesarias para lograr la calidad de dicha herramienta administrativa.(4). Entre estas fases del proceso administrativo podemos destacar: La Planificación, Organización, Dirección y Control o Evaluación. La planificación es un proceso interactivo, en el cual se diseña un marco o plan que permita decidir la distribución de los recursos y de las actividades, con el fin de lograr una meta propuesta (4). La organización implica la creación de una estructura que permita al personal trabajar junto y con eficiencia en la obtención de metas comunes (1). La dirección consiste en el manejo adecuado de los recursos escasos, mediante la motivación, la comunicación, toma de decisiones y la capacitación. (5). El Control implica la comparación de lo obtenido con lo esperado, a fin de determinar si se alcanzaron, se igualaron ó fueron superadas las metas. (6)

Material y método

Se realizó una investigación tipo bibliográfica de todo lo relacionado a la organización de farmacias hospitalarias. A partir de allí, se aplicó el proceso administrativo en cada una de sus fases (Planificación, Organización, Dirección y Evaluación) y así estructurar la propuesta para la reforma del Manual de Normas y Procedimientos y de la estructura organizativa del Departamento de Farmacia del HGMPC.

Se elaboraron Formatos para facilitar la recolección de información y mantener el control de la utilización de los medicamentos en las áreas de Hospitalización, entre los cuales están: Formato para el control de la utilización de los medicamentos del Stock de Piso, Formato de los medicamentos del Stock de Piso de los Servicios de Cirugía, entre otros. Igualmente, se establecieron Normas y Procedimientos relacionados a la Reposición de Stock de Piso.

Para evaluar las Normas y Procedimientos relacionados al Stock de Piso, se utilizó como recurso la entrevista a las diferentes personas que forman parte del personal que labora en el Dpto. de Farmacia, tomados al azar. Se realizaron preguntas abiertas, no estructuradas, al personal farmacéutico y auxiliar del Departamento de Farmacia. Para estructurar y evaluar los formatos anteriormente mencionados, se realizaron preguntas abiertas, no estructuradas, al personal farmacéutico del Departamento, y al personal médico y de enfermería que labora en los Servicios de Cirugía del HGMPC.

Resultados

Se generó una propuesta para desarrollar la organización del Manual de Normas y Procedimientos acorde a las necesidades y a la realidad del Hospital (Figura 1).

En la propuesta de Organización del Departamento de Farmacia del Hospital General "Dr. Miguel Pérez Carreño", se observa una nueva estructura organizativa que contempla la

FIGURA 1

Organización del Manual de Normas y Procedimientos

Propuesta de Organización del manual de Normas y Procedimientos	
Primera parte (I)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Objetivos del manual - como usar el manual 2. Misión y Visión del Departamento de Farmacia. 3. Objetivos de Departamento.
Segunda parte (II)	Descripción de la organización del Departamento de Farmacia <ol style="list-style-type: none"> 1. Organigrama Estructural. 2. Organigrama según funciones. 3. Perfiles de los cargos 4. Descripción de cargos
Tercera Parte (III)	De los Servicios que conforman el Departamento de Farmacia. <ol style="list-style-type: none"> 1. Servicio: <ol style="list-style-type: none"> 1.1. Objetivo 1.2. Estructura (localización, personal, material) 1.3. Actividades a realizar en el Servicio. (Entrenamiento) 1.4. Asignación de Funciones 1.5. Control y evaluación

ampliación y creación de servicios farmacéuticos como Dosis Unitaria, Mezclas Intravenosas y Gestión y Control, entre otros. (Figura 2).

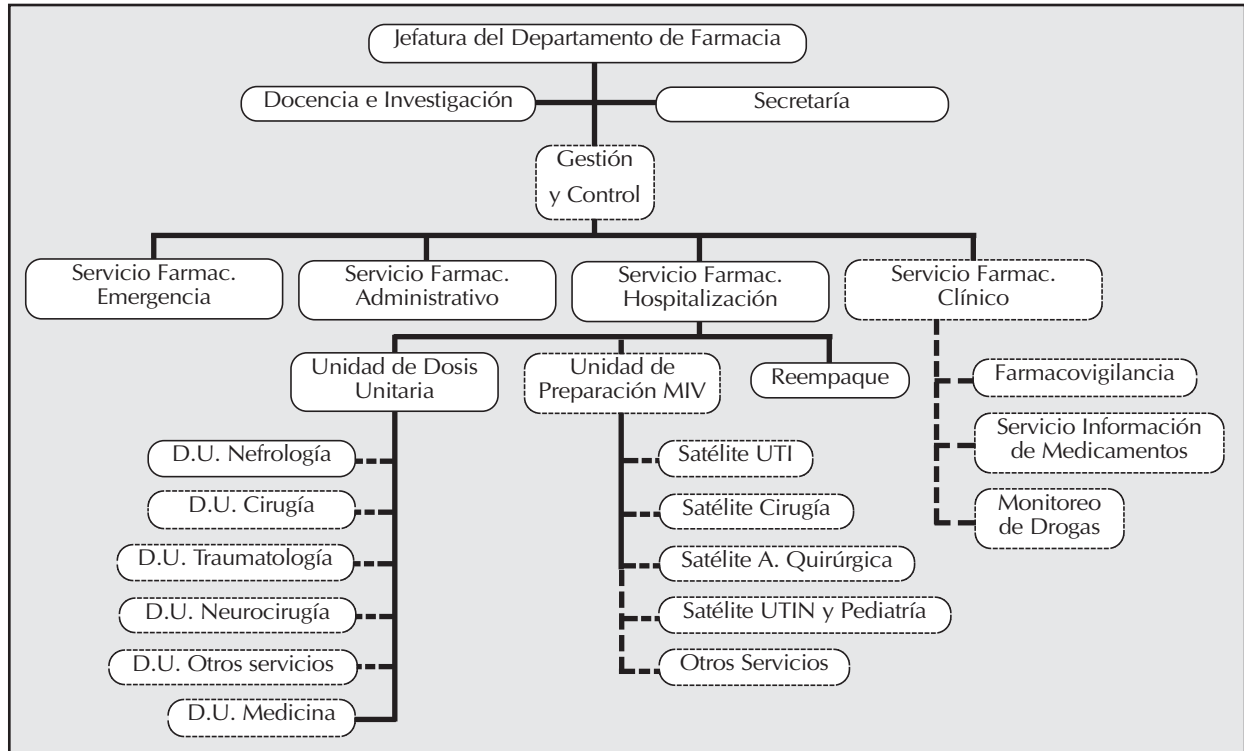
Discusión

La estructura organizativa obtenida del Manual de Normas y Procedimientos para el Departamento de Farmacia del HGMPC, está dirigida a orientar y adiestrar a nuevos empleados, ya que puede utilizarse como fuente rápida de referencia sobre cómo desempeñar una determinada labor. A través de esta propuesta, la información se maneja de una manera más sencilla y está recopilada dentro de una única instancia a la cual acudir en caso de dudas, entrenamiento, formación y mejora continua del personal y del Departamento.

Igualmente se optimizaron procedimientos internos de distribución de medicamentos a las áreas de hospitalización, a fin de efectuar un control adecuado de medicamentos.

Todas las modificaciones que se están realizando actualmente dentro del Departamento de

FIGURA 2
Organigrama estructural del Departamento de Farmacia



Farmacia del Hospital General “Miguel Pérez Carreño”, están orientadas a proporcionar a los pacientes atendidos en la institución, el acceso a los medicamentos en forma oportuna, segura y eficiente, mediante un adecuado sistema de suministro de medicamentos. Aunado a impulsar el desarrollo de la docencia e investigación científica en relación a la terapia medicamentosa. Además, brindar atención farmacéutica con criterio de calidad, orientada a promover el uso racional del medicamento mediante la participación activa y responsable de los profesionales farmacéuticos, colaborando así con el resto del equipo sanitario en el cuidado del paciente y la mejora de su salud y de su calidad de vida.

Bibliografía

1.- OPS/OMS. Manual Para la Administración de Farmacias Hospitalarias. Organización Panamericana de la Salud/ Organización Mundial de la Salud. Washington D.C. EUA. 1989.

2.-Malagón-Londoño. Administración Hospitalaria. Editorial Médica Panamericana, segunda Edición. Bogotá, Colombia. 2000.

3.- Delgado O. Manual de procedimientos. Hospital 12 de Octubre. Madrid, 1992.

4.-.Texeira, Vanesa. Planeación de Proyectos Hipermedia. Estimación de Costos. (2004) (On-line) Disponible en:<http://www.monografias.com/trabajos15/estimacion-hipermedia/estimacion-hipermedia.shtml>

5.- Zapata A, Juan D. Dirección. (2004) (On line) Disponible en: <http://www.gestiopolis.com>

6.- Velázquez, Luis A. Control y Dirección. Universidad abierta. México (2004). (On-line) Disponible en: <http://www.universidadabierta.edu.mx/biblio/v/dircon-velazquez.htm>

7.- Dante R. Olortegui, Y. Administración de recursos humanos en clínicas y hospitales. Disponible en: <http://www.monografias.com>.

Utilización de Filgrastim en pacientes sometidos a trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos de sangre periférica (TASPE)

Rev. O.F.I.L. 2006, 16;3:24-33

OYA ÁLVAREZ DE MORALES B*, BARBERO HERNÁNDEZ MJ**, TOLEDO LÓPEZ A*, ARANDA GARCÍA J*, HORNO UREÑA F***, RAMÍREZ HUERTA JM****

*FIR Farmacia Hospitalaria. Servicio de Farmacia.

**Farmacéutico Adjunto. Servicio de Farmacia.

***Jefe de Servicio de Farmacia.

Médico Adjunto. Servicio de Hematología.

Complejo Hospitalario de Jaén. Jaén (España)

Resumen

Objetivo: El objetivo del presente trabajo ha sido analizar la utilización de dicho factor en aquellos pacientes sometidos a trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos de sangre periférica (TASPE).

Material y Métodos: Se ha realizado un análisis retrospectivo de 19 pacientes sometidos a TASPE. Se recogen variables demográficas, de diagnóstico y ciclo de acondicionamiento, así como de recuperación de niveles de neutrófilos y días de tratamiento con filgrastim post-TASPE.

Resultados: No se obtienen diferencias entre las principales variables recogidas en relación con el tipo de diagnóstico, ciclo de acondicionamiento y sexo. La media de días de tratamiento con filgrastim fue de 13.5, y la media de días de recuperación de la neutropenia ($> 0.5 \times 10^9/l$) fue 10.3, que coinciden con los datos obtenidos en los trabajos revisados.

Correspondencia:

B. Oya Álvarez de Morales.

FIR Farmacia Hospitalaria.

Servicio de Farmacia.

Complejo Hospitalario de Jaén.

Jaén (España)

e-mail: belencitaoya@hotmail.com

Conclusiones: La utilización de filgrastim en pacientes sometidos a TASPE se ajusta a las recomendaciones de las guías de uso clínico de los factores estimulantes de colonias tras infusión de células progenitoras de sangre periférica autóloga, las cuales consideran que su uso permite disminuir los costes asociados al trasplante.

Palabras clave: factores de crecimiento hematopoyético, filgrastim, trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos de sangre periférica, TASPE.

Use of Filgrastim in patients with peripheral blood hematopoietic stem cell autologous transplantation

Summary

Aim: The objective of this work has been to analyse the use of filgrastim in those patients undergoing autologous peripheral blood stem transplantation (PBSCT). A retrospective analysis in 19 patients who suffered a PBSCT was made. Some demographics, diagnosis and conditioning cycle variables were picked up and in the same way neutrophil recovery level and days of treatment with filgrastim post-PBSCT were got. Differences among the main variables picked up related to the kind of diagnosis, conditioning cycle and sex weren't got. The average in days of treatment with filgrastim was 13.5, and the average in neutropenia recovery days ($> 0.5 \times 10^9/l$) was 10.3, which agrees with the data obtained in the works reviewed. The use of filgrastim in patients who suffered a PBSCT adjusts the recommendations given in the colony stimulating factor after the infusion of autologous peripheral blood stem cells clinic use guides, which consider that its use allow to decrease the cost associated to the transplant.

Key Words: filgrastim, haematopoietic growth factor, autologous peripheral blood stem transplantation, PBSCT.

Introducción

En el área onco-hematológica uno de los principales avances está relacionado con el tratamiento de soporte hematológico con factores estimulantes de crecimiento hematopoyético (FCH).

El filgrastim es el único FCH que tiene autorizada la indicación de movilización de células progenitoras de sangre periférica, utilizados solos o después de quimioterapia movilizadora, con el fin de acelerar la recuperación hematopoyética mediante la reinfusión de dichas células tras tratamiento con quimioterapia a alta dosis.

La capacidad de los factores estimulantes de

crecimiento hematopoyético para aumentar de manera episódica el número de células hematopoyéticas que circulan en la sangre periférica, solos o de forma sinérgica con agentes citotóxicos movilizadores, se ha empleado con el objetivo de recolectar células progenitoras periféricas capaces de producir un injerto completo y rápido, disminuir los días de fiebre y requerimientos de productos hematológicos de soporte y reducir el período de hospitalización tras el tratamiento con quimioterapia a alta dosis (1).

La utilización de factores de crecimiento post-infusión de células progenitoras de sangre periférica, indicación que nos ocupa en este estudio no esta autorizada en la ficha técnica (2), sin

TABLE 1
Ciclos de acondicionamiento

Régimen	Dosis	Dosis diaria	Vía de administración y duración	Días
BEAM				
Carmustina (BCNU)	300 mg/m ²	300 mg/m ²	IV en 2 horas	-6
Etoposido	400 - 800 mg/m ²	150 - 200 mg/m ²	IV en 2 horas	-5,-4,-3,-2
Citarabina	800-1600 mg/m ²	200-400 mg/m ²	IV en 2 horas	-5,-4,-3,-2
Melfalan	140 mg/m ²	140 mg/m ²	IV en 1 horas	-1
CBV				
Carmustina (BCNU)	300-600 mg/m ²	100 - 200 mg/m ²	IV en 2 horas	-5
Etoposido	750-2400 mg/m ²	250-800 mg/m ²	IV en 2 horas	-5, -4, -3
Ciclofosfamida	4.8-7.2 g/m ²	1.2-1.8 g/m ²	IV en 1 horas	-5,-4,-3,-2

embargo los estudios realizados indican que su uso permite acelerar la recuperación de los niveles de neutrófilos (3-6) o cuál se suele correlacionar con una disminución de los días de hospitalización.

La American Society of Clinical Oncology (ASCO) realiza una serie de recomendaciones en forma de guía de práctica clínica, basadas en la evidencia científica, para el uso de factores estimulantes de crecimiento hematopoyético, que son periódicamente revisadas, siendo la última actualización del 2006 (7), en ella se recomienda el uso de estos factores tras infusión de células progenitoras de sangre periférica.

El trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos de sangre periférica (TASPE) consiste en la obtención de las células progenitoras hematopoyéticas de la circulación periférica tras la movilización con quimioterapia, factores estimulantes de crecimiento hematopoyético o ambos. Criopreservación y posterior reinfusión tras quimioterapia a altas dosis. Es una técnica muy desarrollada, capaz de conseguir una reconstitución hematopoyética completa y prolongada en pacientes sometidos a programas de quimioterapia a alta dosis (1,8).

El TASPE se ha generalizado en los últimos años, habiendo sustituido en la mayoría de las indicaciones al trasplante de médula ósea. Debido a que los progenitores de sangre periférica están presentes en la circulación a muy bajas concentraciones, su recolección selectiva en

cantidades adecuadas requiere la administración de factores que inducen la movilización de los progenitores hematopoyéticos a la sangre periférica.

Los factores estimulantes de crecimiento hematopoyético son capaces de producir un aumento no clonal de las células progenitoras hematopoyéticas en sangre periférica (9) y su administración tras quimioterapia movilizadora tiene efecto sinérgico con ésta (10), todo esto ha favorecido la implantación progresiva de esta técnica.

La administración de factores estimulantes de crecimiento hematopoyético tiene por objeto acortar el período de neutropenia y reducir la incidencia de neutropenia febril (11), con sus implicaciones clínicas, en pacientes sometidos a quimioterapia a alta dosis, cuyo principal toxicidad es la mielosupresión (12).

Existen numerosos esquemas de quimioterapia de movilización o ciclo de acondicionamiento para TASPE, que se aconsejan específicamente en función del diagnóstico. En nuestro caso, para Linfoma HodKing y no Hodking los más recomendados son el ciclo denominado BEAM, que consiste en la administración de fármacos antineoplásicos desde el día -6 (se considera que el día 0 es el día en que se realiza el TASPE) según se indica en la tabla 1 y el otro ciclo denominado CBV consiste en la administración de los fármacos abajo indicados desde el día -5.

TABLA 2

Descripción de las principales variables cuantitativas

		Edad	Día prendimiento	RAN prendimiento
N	Válidos	19	18	18
	Perdidos	0	1	1
Media		35,21	8,28	76,67
Mediana		35,00	8,00	70,00
Moda		29(a)	7(a)	40(a)
Desv. típ.		13,054	1,406	35,974
Mínimo		15	7	40
Máximo		60	12	190
Percentiles	25	26,00	7,00	50,00
	50	35,00	8,00	70,00
	75	42,00	9,00	92,50

TABLA 3

Descriptivo de las principales variables cuantitativas

		Días admin. tto.	Día RAN >0,5	Días RAN >1	Días RAN >1,9
N	Válidos	17	17	17	17
	Perdidos	2	2	2	2
Media		13,53	10,29	11,29	12,47
Mediana		13,00	10,00	11,00	11,00
Moda		13	10	10	11
Desv. típ.		2,625	1,490	1,929	2,267
Mínimo		9	9	10	10
Máximo		19	15	16	18
Percentiles	25	12,50	9,00	10,00	11,00
	50	13,00	10,00	11,00	11,00
	75	14,00	11,00	12,00	14,00

Material y método

Población y tipo de estudio: Análisis retrospectivo de una serie de 19 pacientes sometidos a TASPE, que tramitaron a través de nuestro servicio de farmacia, la autorización de carmustina (BCNU) de Medicamentos Extranjeros del Ministerio de Sanidad, como parte de la quimioterapia de acondicionamiento.

Periodo de estudio: enero 2003 y marzo 2006.

Recogida de datos /Variables: Se revisaron las

historias clínicas y se registraron las variables:

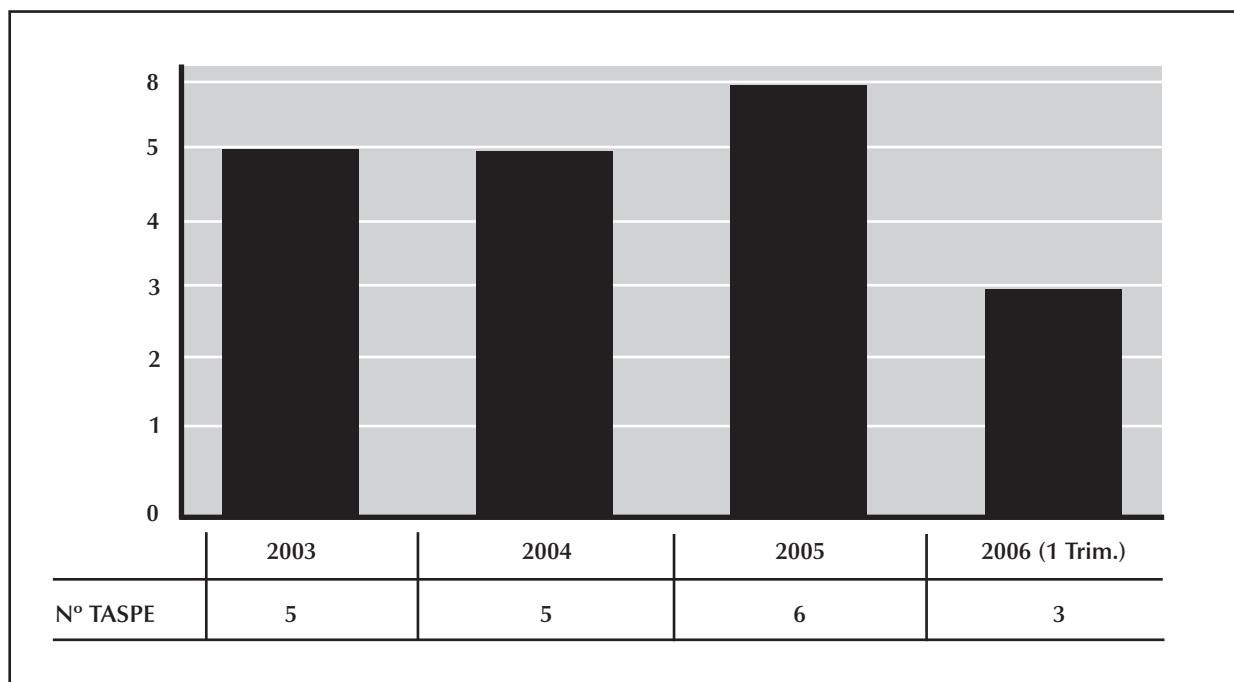
-Datos demográficos del paciente (edad y sexo),

-diagnóstico para el cual se solicita la autorización de carmustina a medicamentos extranjeros,

-ciclo de acondicionamiento con quimioterapia (BEAM o CBV)

-días de tratamiento con filgrastim post TASPE a partir del día +1 (dosis utilizada 5mcg/ Kg /día), se considera día 0 en el que se realiza la intervención TASPE,

FIGURA 1
Disminución de TASPE por año



-día de prendimiento y el número de neutrófilos en dicho día.

-día en el que se alcanza un recuento absoluto de neutrófilos (RAN) $>0.5 \times 10^9/l$, $RAN >1 \times 10^9/l$ y $RAN >1.9 \times 10^9/l$.

Los datos se procesan con el programa estadístico SPSS 12.0, realizándose los siguientes análisis:

-Análisis descriptivo: para las variables cuantitativas, previo estudio de su distribución mediante el contraste de Shapiro-Wilks, se expresaron como media y desviación típica aquellas que seguían una distribución normal, y mediana y rango en las no normales. Las variables cualitativas se expresaron con frecuencias absolutas y relativas.

-Análisis univariante: se realizaron los correspondientes test paramétricos o no paramétricos según la distribución de las variables.

Para variables cuantitativas: test de la T de Student y Mann-Whitney (según si las variables son normales o no) para comparar si existen diferencias en las principales variables en los distintos grupos (diagnóstico, ciclo de acondiciona-

miento y sexo). Para variables cualitativas: test de la chi cuadrado o test de Fisher para estudiar posibles asociaciones.

En todos los contrastes se determinará un nivel de confianza del 95%, por lo que consideraremos significativos los $p < 0.05$.

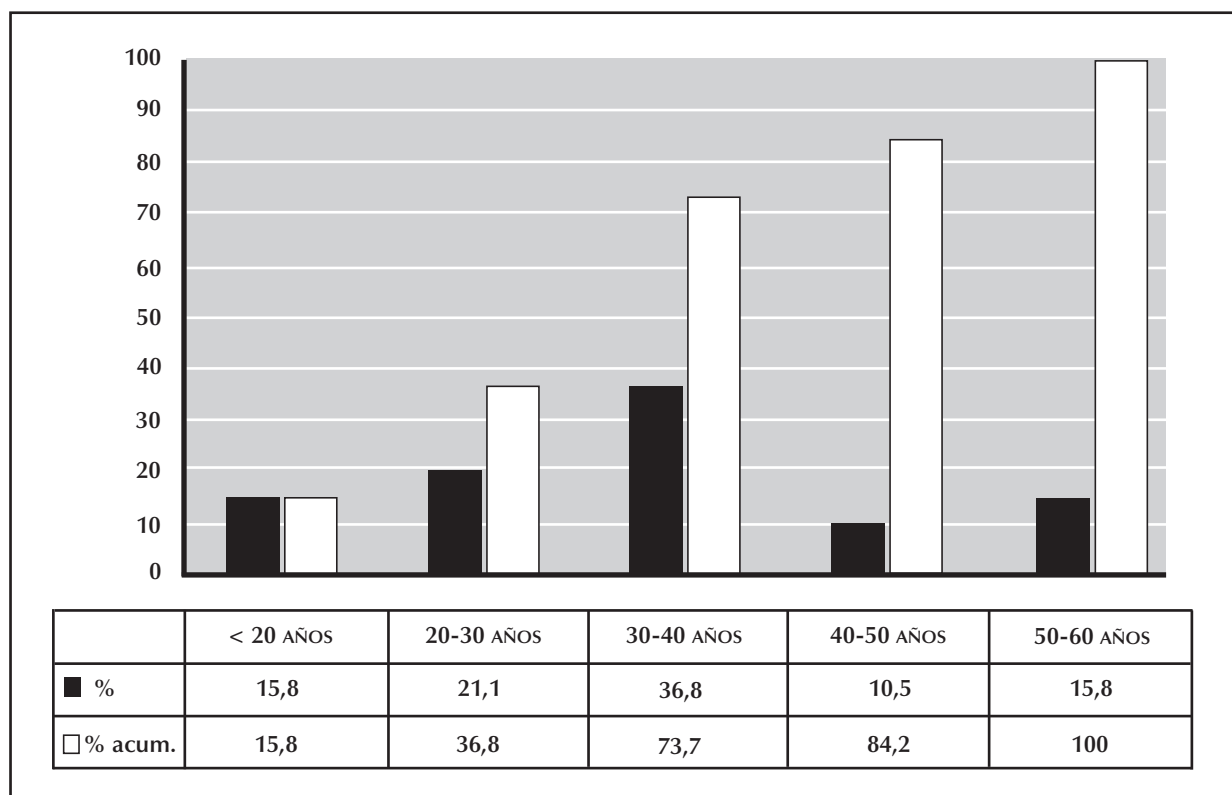
Resultados

El análisis descriptivo de las principales variables cuantitativas queda reflejado en la siguiente tabla (Tablas 2 y 3), posteriormente iremos analizando cada una de ellas de forma descriptiva y en relación con las variables: diagnóstico, ciclo de acondicionamiento y sexo. En dos pacientes no se han podido registrar todas las variables al ser éxitos en los días +6 y +8.

La distribución de número de TASPE por años se expone en la Figura 1.

Datos epidemiológicos: Los resultados obtenidos muestran que de los 19 pacientes estudiados un 52.6 % son varones y un 47.4% mujeres con una mediana de edad de al momento del TASPE de 35 años (extremos 15-

FIGURA 2
Disminución de TASPE por intervalos de edad



60), además un 73.7% de pacientes tienen menos de 40 años (Figura 2). Sin embargo no hay diferencias debidas al diagnóstico, ciclo de acondicionamiento y sexo.

La edad tiene una distribución normal. Comparamos mediante t de Student si existen diferencias en la variable edad según el tipo de diagnóstico, el ciclo de acondicionamiento y el sexo. No obtenemos diferencias significativas ($p > 0.05$), por lo que podemos afirmar con un nivel de confianza del 95% que la edad es la misma en ambos grupos (LH y LNH, ciclo BEAM y CBV, sexo hombre y mujer).

En relación al diagnóstico encontramos 4 pacientes con Linfoma Hodking y 15 Linfoma no Hodking.

Ciclo de acondicionamiento: El ciclo BEAM se ha aplicado al 84.2% y el ciclo CBV al 15.8% restante.

La mediana de comienzo de prendimiento se localizo en el día +8 (extremos 7-12) con una cifra media de neutrófilos de $76.7 (+/-36) \times 106/l$.

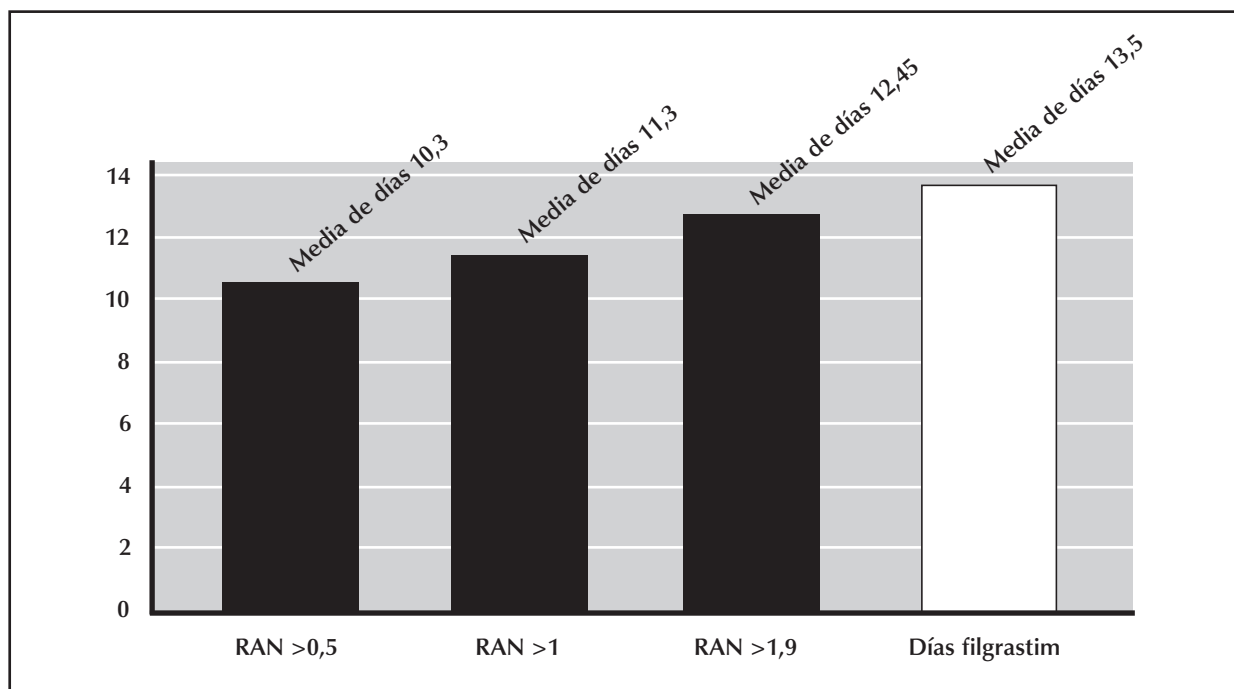
La media de días de tratamiento con filgrastim ha sido de $13.5 (+/-) 2.6$,

Los recuentos absolutos de neutrófilos estudiados se han alcanzado en los días indicados (Figura 3): RAN $> 0.5 \times 109/l$ con una media de 10.3 días, RAN $> 1 \times 109/l$ con una media de 11.3 días, y RAN $> 1.9 \times 109/l$ con una media de 12.45 días. Todos los valores de p son > 0.05 , por tanto no existen diferencias en las medias de todas las variables en relación con los distintos grupos de diagnóstico, ciclo y sexo.

Discusión

Se han llevado a cabo un número considerable de estudios prospectivos con el objetivo de determinar los beneficios asociados al uso de factores de crecimiento tras infusión autóloga y alogénica de células progenitoras de sangre periférica (5, 13-14, 17-23) (Tabla 4 y 5). En general, los estudios realizados han indicado que la utilización de factores de crecimiento post-infusión

FIGURA 3
Recuento absoluto de neutrófilos



de células progenitoras de sangre periférica permite acelerar la recuperación de los niveles de neutrófilos (3-6), lo cual se suele correlacionar con una disminución de los días de hospitalización (3-6). Estos efectos podrían ser menores cuando el número de células CD34+ infundidas es muy alto (13), observación que no es compartida por otros autores (14).

El tema del empleo de los factores estimulantes de colonias tras infusión de células progenitoras de sangre periférica ha sido valorado en las conferencias de consenso de EEUU (American Society of Clinical Oncology. ASCO). Las guías (Smith 2006)(7) recomiendan el uso clínico de los factores estimuladores de colonias tras infusión de células progenitoras de sangre periférica autóloga ya que permiten disminuir los costes asociados al trasplante.

En nuestro estudio la utilización de Filgrastim tras la infusión de células progenitoras de sangre periférica se ajusta a las recomendaciones establecidas en dicha Guía.

Entre los trabajos citados, destaca el de Klumpp et al. (5) por ser el primer artículo publicado de un estudio aleatorizado en el que, entre

otros, se analiza el efecto de la administración de factores estimulantes de colonias tras la infusión de células progenitoras de sangre periférica sólo, esto es, no en combinación con médula ósea como en el trabajo de Spitzer et al. (4). En dicho estudio, llevado a cabo con 41 pacientes con diversas patologías, entre ellos 5 pacientes con mieloma, Klumpp et al. indican que la administración de filgrastim a partir del día 1 post-trasplante aceleraba la recuperación del recuento de neutrófilos, acortaba la duración de la hospitalización y disminuía los días de tratamiento con antibióticos no profilácticos en los pacientes tratados con altas dosis de quimioterapia y células progenitoras de sangre periférica con o sin médula ósea.

Varios trabajos han analizado los resultados de la administración precoz (día 0 o +1) y tardía (día +4, +5 o +7) de G-CSF post- células progenitoras de sangre periférica (6,15,16). En ellos se observa que la administración temprana de filgrastim post-trasplante suele conllevar una tendencia a acelerar la recuperación de los niveles de neutrófilos cuando se compara con la administración tardía del factor. Así mismo en el estu-

TABLA 4
Estudios prospectivos de Filgrastim tras infusión de células progenitoras de sangre periférica autóloga

Estudio	Nº de pacientes	Tumor	Dosis Neupogen	* Recuperación de neutrófilos (días)			Mediana de hospitalización (días)		
				G-CSF	No G-CSF	P	G-CSF	No G-CSF	P
Klump et al 1995	41	Varios	5 mcg/kg/d empezando d+1	10.5	16	0.0001	18	24	0.002
Tarella et al 1998	40	Neoplasmas linfoides	5 mcg/kg/d empezando d+1	10	14	<0.0001	13	16	0.0028
Lee et al 1998	23	Linfoma no-Hodgkin (LNH)	300 mcg/d empezando d+5	9.7	13.2	<0.0001	12	15	0.001
Ojeda et al 1999	62	Varios	5 mcg/kg/d empezando d+5	10	12	0.0008	15	17	NS
Dazzi et al 1997	26	Cáncer de mama avanzado	5 mcg/kg/d empezando d+1	7	10	<0.01	12.2	12.8	NS
Cortelazzo et al 1995	40	Linfoma no-Hodgkin (LNH)	5 mcg/kg/d empezando d+1	10	12	NS	21	21	NS
Kawano et al 1998	74	Varios	300 mcg/m ² empezando d+1	11	12	0.046	NR	NR	-

G-CSF= factor estimulador de colonias de granulocitos, NR= no reportado, NS= no estadísticamente significativo

* Todos los valores hacen referencia a la mediana del número de días hasta el recuento absoluto de neutrófilos (RAN) > 500/mm³ excepto el estudio de Lee et al, que indica la media de días hasta recuento de granulocitos > 500 mm³ y Ojeda et al y Cortelazzo et al donde se describen las medianas de días hasta un recuento de granulocitos > 500 mm³.

dio retrospectivo de Colby et al. (16) se asocia un acortamiento de la hospitalización (16,3 vs 18,6 p<0,008); del uso de antibióticos no profilácticos para el tratamiento de la neutropenia febril (4,0 días vs 7,5 días p<0.009) y una tendencia a reducir la incidencia de infección (53% vs 72%) lo que supone una reducción del costo post-trasplante del 11% cuando se administra filgrastim a partir del día +1 frente a administrarlo a partir del día +4. La disminución de la hospitalización con la administración precoz del factor post- células progenitoras de sangre periférica no es observada por otros autores (6).

Otro trabajo en el que se señala que la administración de filgrastim post-células progenitoras

de sangre periférica permite disminuir el costo post-trasplante es el de Tarella et al. (14) quienes compararon dos grupos de pacientes consecutivos, uno de los grupos recibió filgrastim a dosis de 5mcg/kg/d a partir del día +1 postrasplante y el otro grupo no recibió filgrastim, observaron que la adición de G-CSF tras infusión de células progenitoras de sangre periférica reducía el costo del tratamiento post-trasplante en un 16%.

En nuestro estudio la administración de filgrastim se ha realizado a dosis de 5 mcg/kg/d a partir del día + 1, como parece ser más adecuado de acuerdo con los resultados obtenidos en los estudios relacionados. De igual forma, nosotros hemos considerado la recuperación de neu-

TABLA 5

Estudios prospectivos de Filgrastim tras infusión de células progenitoras de sangre periférica alogénica

Estudio	N° de pacientes	Tumor	Tipo de donante	Dosis Filgrastim	* Recuperación de neutrófilos (días)		
					G-CSF	No G-CSF	P
Bishop et al 2000	54	Hematológico	HLA-matched related	10 mcg/kg/d empezando d 0	11	15	0.008
Przepiorka et al 2001	42	Hematológico o sólidos	HLA-matched related	10 mcg/kg/d empezando d +1	12	15	0.002
Ozcan et al 2001	56	Hematológico	HLA-identical Sibling	Dosis no especificada empezando el d +1	12	13	0.04

trófilos cuando RAN $>0.5 \times 10^9/l$, igual que en los estudios anteriores. La media de días necesarios para RAN $>0.5 \times 10^9/l$ es de 10.5 días. Estos resultados se corresponden con un estudio multicéntrico sobre utilización de factores estimulantes de crecimiento hematopoyético realizado en España en 1997 (12) y que obtienen una media de duración de neutropenia de 10 días.

También hemos registrado la evolución de RAN hasta $>1 \times 10^9/l$ y $>1.9 \times 10^9/l$ siendo respectivamente 11.3 y 12.45 días, en este sentido la media de días de administración de filgrastim, ha sido 13.5(+/-2.6) días.

Conclusiones

En nuestro estudio realizado con los pacientes sometidos a TASPE los resultados nos indican que no se obtienen diferencias entre las principales variables recogidas en relación con el tipo de diagnóstico, ciclo de acondicionamiento y sexo. Además nuestros resultados coinciden con los obtenidos por otros autores en relación a las variables analizadas.

La utilización de filgrastim en nuestro estudio se ajusta a las recomendaciones, basadas en la evidencia científica, de las guías de uso clínico de los factores estimulantes de colonias tras la infusión de células progenitoras de sangre periférica

autóloga. En ellas se considera que su uso permite disminuir los costes asociados al trasplante.

Bibliografía

1. Kessinger A, Armitage JO, Landmark JD et al. Autologous peripheral function hematopoietic stem cell transplantation restores haematopoietic following marrow ablative therapy. *Blood* 1988;71:723-7.
2. Neupogen®. Ficha Técnica. Laboratorios AMGEN, 2006
3. Schwartzberg L, Birtch R, Heffernan M, West W. G-CSF is an effective supportive modality in peripheral blood stem cell (PBSC) transplantation. *Blood* 1993; 82(Suppl 1):286A.
4. Spitzer G, et al. Randomized study of growth factors post-peripheral-blood stem-cell transplant: neutrophil recovery is improved with modest clinical benefit. *J Clin Oncol* 1994;12:661-70.
5. Klumpp et al. Granulocyte colony-stimulating factor accelerates neutrophil engraftment following peripheral-blood stem-cell transplantation: a prospective, randomized trial. *J Clin Oncol* 1995;13:1323-7.
6. Hornedo et al. The Role of G-CSF in the post-transplant period, results of a multicenter, randomized trial in breast cancer patients treated with high-dose chemotherapy and G-CSF

- mobilized, peripheral blood stem cells autologous transplantation: evidence of a shortening in the hospitalization time. *ASCO* 1998; abs 302.
7. Smith T, Khatcheressian J, Lyman G et al. 2006 Update of Recommendations for the Use of White Blood Cell Growth Factors: An Evidence-Based Clinical Practice Guideline. *Journal of Clinical Oncology* 2006.
 8. Lowry PA, Tabbara IA. Peripheral hematopoietic stem cell transplantation: current concepts. *Exp Hematol* 1992;20:937-42.
 9. Bregni M, Siena S, Bonadonna G. Clinical utilisation of human haematopoietic progenitors elicited in peripheral blood by recombinant human Granulocyte Colony-stimulating Factor (rHuG-CSF). *Eur J Cancer* 1994;30:235-8.
 10. Siena S, Bregni M, Brando B, Ravagnani F, Bona-donna G, Gianni AM. Circulation of CD34+ hemato-poietic stem cells in the peripheral blood of high dose cyclophosphamide treated patients: Enhancement by intravenous recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. *Blood* 1989;74: 1905-14.
 11. ASCO. Recommendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors: Evidence-based, Clinical Practice Guidelines. *J Clin Oncol* 1994;12:2471-508.
 12. Escobar y cols. Estudio multicéntrico de utilización de factores estimulante de crecimiento hematopoyético. *Farm. Hosp.* 1998; 22(3): 109-125.
 13. Cortelazzo et al. Granulocyte colony-stimulating factor following peripheral-blood progenitor-cell transplant in non-hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 1995;13:935-41.
 14. Tarella et al. G-CSF administration following peripheral blood progenitor cell (PBPC) autograft in limphoid malignancies: evidence for clinical benefits and reduction of treatment cost. *Bone Marrow transplantation* 1998; 21: 401-7.
 15. Bolwell BJ et al. Delayed G-CSF after autologous progenitor cell transplantation: a prospective randomized trial. *Bone Marrow Transplant* 1998;21:369-73.
 16. Colby C. et al. Early vs delayed administration of G-CSF following autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1998;21:1005-10.
 17. Lee et al. Recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (Filgrastim) following highdose chemotherapy and peripheral-blood ítem-cell transplantation: A prospective, randomized trial. *J Clin Oncol.* 1995;13:1323-1327.
 18. Ojeda et al. A prospective randomized trial of granulocyte colony-stimulating factor therapy after autologous blood ítem cell transplantation in adults. *Bone Marrow Transplant* 1999;24:1294-1299.
 19. Dazzi et al. The use of granulocyte colony-stimulating factors following peripheral blood progenitor cell rescue after high-dose chemotherapy for advanced breast cancer: A prospective study. *Tumori* 1997;83:900-903.
 20. Kawano et al. Marginal benefit/disadvantage of granulocyte colony-stimulating factor therapy after autologous blood stem cell transplantation in children: Results of a prospective randomized trial. *Blood* 1998;92:4040-4046.
 21. Bishop et al. A randomized, double-blind trial of Filgrastim (granulocyte colony-stimulating factor) versus placebo following allogeneic blood stem cell transplantation. *Blood* 2000;96:80-85.
 22. Ozcan et al. Recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (rh-C-CSF) may accelerate hematopoietic recovery after HLA-identical sibling allogenei peripheral blood stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2001;27:499-505.
 23. Przepiorka et al. Controlled trial of Filgrastim for acceleration of neutrophils recovery after allogeneic blood stem cell transplantation from human leukocyte antigen-matched related donors. *Blood* 2001;97:3405-3410.

Eficacia y seguridad de Rituximab en el tratamiento del linfoma no-Hodking de células grandes difuso

Rev. O.F.I.L. 2006, 16;3:34-41

VILLAMAYOR BLANCO L*, MARTÍNEZ FRANCÉS A**, MARTÍNEZ PENELLA M***, JORGE VIDAL V*, GONZÁLEZ CRESPO C*, INIESTA NAVALÓN C*

*FIR. Servicio de Farmacia.

** Licenciado en Medicina. Adjunto del Servicio de Hematología.

***Licenciada en Farmacia. Adjunta del Servicio de Farmacia.

Hospital Santa María del Rosell. Cartagena (España)

Resumen

Objetivo: Evaluar la respuesta de los pacientes con linfoma de células grandes B difuso (LBDCG), tratados con anticuerpo monoclonal anti-CD20.

Métodos: Se han revisado las historias clínicas de todos los pacientes con LBDCG, tratados con Rituximab entre Abril de 2002 y Mayo de 2006 en nuestro hospital.

Resultados: Se encontraron un total de 21 pacientes. Antes del tratamiento 9 (42,9%) pacientes presentaban síntomas B y 4 masa Bulky (19%). La lactatodeshidrogenasa estaba elevada en 11 pacientes (52,4%). Once pacientes (52,4%) se encontraban en estadios localizados (I ó II) de la clasificación de Ann Arbor, y 7 (33,3%) en estadio IV. El índice pronóstico internacional era bajo o intermedio/bajo en 12 pacientes (57,1%), alto en 4 enfermos. Quince pacientes recibieron el tratamiento de primera línea, todos tratados con rituximab en combinación con esquemas de quimioterapia tipo CHOP (Ciclofosfamida, Adriamicina, Vincristina y Prednisona) o CNOP (Ciclofosfamida, Mitoxantrona, Vincristina y Prednisona). Los 6

Correspondencia:

Dra. Lucía Villamayor Blanco
Servicio de Farmacia.
Hospital Santa María del Rosell de Cartagena
Paseo Alfonso XIII s/nº
Cartagena (Murcia)
España

restantes eran pacientes tratados en recaída. Recibieron el tratamiento tanto en monoterapia como en combinación con esquemas de quimioterapia tipo CHOP, CNOP o MINE (Ifosfamida, Mesna, Mitoxantrona y Etopósido). La tasa de respuesta global era de un 76,1% (12 RC (respuesta completa) y 4 RP (respuesta parcial)). Entre los 15 pacientes tratados en primera línea, se alcanzó la RC en 11 (73,3%) y la RP en 2 (respuesta global del 86,6%), en 2 la enfermedad permaneció estable, mientras que en los tratados como esquema de rescate sólo un paciente alcanzó RC y 2 RP.

Conclusiones: El rituximab puede ser una buena opción terapéutica para aquellos pacientes con LBDCG.

Palabras clave: Anticuerpo, Monoclonal, Rituximab, Linfoma, células B, Grandes, Difuso.

Rituximab efficacy and safety in diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma treatment

Summary

Objective: The assessment of the response in patients with diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma (DLBCL), treated with the anti-CD20 monoclonal antibody.

Methods: Clinical histories review of all DLBCL patients, treated with Rituximab between April 2002 and May 2006 in our hospital.

Results: 21 patients found. Before treatment 9 patients (42,9%) showed B symptoms and 4 (19%) bulky mass. Lactate dehydrogenase was elevated in 11 patients (52,4%). Eleven patients (52,4%) were at I or II Ann Arbor classification stages, and 7 (33,3%) at IV stage. The international prognostic index was low or intermediate/low in 12 patients (57,1%), high in 4 patients. Fifteen patients received the first-line treatment, all treated with Rituximab in combination with CHOP chemotherapy schemes (Ciclofosfamida, Adriamicina, Vincristina and Prednisona) or CNOP (Ciclofosfamida, Mitoxantrona, Vincristina and Prednisona). The other 6 were relapse treated patients. They received the treatment both in monotherapy and in combination with CHOP, CNOP o MINE (Ifosfamida, Mesna, Mitoxantrona and Etoposida) chemotherapy schemes. The global response rate was at 76,1% (12 CR -complete response- and 4 PR -partial response-). Among the 15 first-line treated patients, the CR was achieved in 11 (73,3%) and the PR in 2 (86,6% global response), the disease remained stable in 2; among rescue scheme treated patients only 1 reached CR and 2 PR.

Conclusions: Rituximab could be a good therapeutic option for DLBCL patients.

Key words: antibody, monoclonal, Rituximab, lymphoma, B cells, large, diffuse.

Introducción

Los Linfomas difusos de células grandes B (LDCGB) son un conjunto de neoplasias agresivas caracterizadas por una proliferación de linfocitos grandes que crecen de forma difusa en tejidos ganglionares y extranodales. El LDCGB es una enfermedad potencialmente curable (1,2).

Buscando blancos para terapias basadas en Ac monoclonales en las células B malignas, se encontró la expresión de un Ag de diferenciación linaje-específico: CD20, que ha proporcionado la heterogeneidad limitada a un único blanco. Así surgieron los Ac monoclonales frente a antígenos específicos del LNH de células B (3,4,5).

En la actualidad la inmunoterapia con Ac anti-CD20 (Rituximab) es ya una realidad clínica con un futuro prometedor en el tratamiento del LNH de bajo grado y en el LNH agresivo de línea B (6).

Rituximab es el primer anticuerpo monoclonal aprobado para el tratamiento del linfoma. Es un anticuerpo monoclonal quimérico humano-murino, que es específico del antígeno de superficie de las células B, CD 20, y, tras su administración produce la depleción de los linfocitos B (7).

La elección de CD20 como objetivo de la inmunoterapia se realizó en base a diversas propiedades favorables que presenta esta molécula, CD20, que es una fosfoproteína de la superficie celular existente en tres isoformas y regula la conductancia transmembrana del calcio (8,9). Se expresa intensamente en todas las fases del desarrollo de las células B, desde la fase prematura de células pre-B hasta la diferenciación dependiente del antígeno (10). Más del 99% de las células B de sangre periférica Ig-positivas mostraron un nivel detectable de CD20 en su superficie, cuando se utilizó inmunotinción (11). Del mismo modo, el análisis de muestras de células de más de 600 pacientes con linfoma, indicó que el 93% de las muestras de linfomas de células B, expresan el antígeno CD20. En algunas series, todos los tumores de células B investigados demostraron ser CD20-positivo (11,13).

Sin embargo, el antígeno CD20 no se expresa en células progenitoras (10,14). Por consiguiente, las células B que se eliminan mediante la terapia se pueden sustituir por precursores que no resultan afectados por rituxi-

mab, evitando, de este modo, la necesidad de un trasplante. La molécula CD20 no se expresa en células plasmáticas, plasmocitomas o mielomas, ni en tumores originados en las células T, por lo tanto, no sería de esperar que tuviese un beneficio marcado en éstas (12,13,15).

Una ventaja adicional de la utilización del CD20 como diana inmunológica es que el antígeno no se internaliza después de la unión al anticuerpo y su expresión es estable (16,17). Por consiguiente, el anticuerpo unido permanece en la superficie celular a una concentración constante, donde puede iniciar los procesos inmunes.

La presencia de una diana inmunoterapéutica celular en forma soluble en sangre puede atenuar la función del anticuerpo terapéutico, bloqueando su unión a la diana celular. Por consiguiente, una ventaja adicional de CD20 es que normalmente no se libera de la superficie celular y los niveles séricos del antígeno no son detectables (18).

Rituximab reduce eficazmente el recuento de células B circundantes en pacientes con linfoma, mediante, al menos, tres mecanismos: citotoxicidad mediada por células e inducción de la apoptosis.

Como sería de esperar de un anticuerpo IgG1 humano, rituximab se une directamente al componente del complemento C1q (7). De este modo, se inicia la vía clásica de activación del complemento y, por consiguiente, actúa de intermediario en la lisis directa de las células B, mediante toxicidad dependiente del complemento (7).

Del mismo modo, puesto que el anticuerpo posee regiones completas Fc humanas, se puede unir y activar las células efectoras circulantes humanas, tales como los macrófagos y las células natural killer (NK). Esto da lugar a una potente citotoxicidad mediada por células dependientes del anticuerpo (7).

Los experimentos con líneas de células B también han indicado que rituximab puede inhibir directamente la proliferación de las células tumorales. Aunque no se ha demostrado el mecanismo de este efecto, existen indicios de que la unión a rituximab puede inducir la apoptosis (muerte celular programada) en estas líneas (17,19). El efecto está mediado por la activación

de las proteasas caspasa-3 y no parece implicar a la proteína bcl-2 antiapoptótica (17,19). Se cree que una apoptosis defectuosa es una de las causas principales de la proliferación no controlada en diversos tipos de tumores.

Cuando se utiliza en combinación con fármacos quimioterápicos, rituximab parece potenciar el efecto antiproliferativo de diversos agentes. Por ejemplo, la exposición *in vitro* a rituximab de la línea de linfoma de células B, resistentes a fármacos, DHL-4, sensibilizó significativamente las células a la acción citotóxica de la adriamicina y el cisplatino, aunque no de etopósido (20).

Numerosos estudios han confirmado que el rituximab muestra eficacia significativa en el LNH. Además presenta distinto mecanismo de acción que los quimioterápicos por lo que los perfiles de resistencia también son diferentes y la toxicidad no se superpone. El rituximab es capaz además de sensibilizar células quimioresistentes, lo que da lugar a que se produzca sinergia entre las dos modalidades terapéuticas. Por estos motivos se está empleando el rituximab asociado a quimioterapia en el tratamiento de la LNH (21).

Los Ac monoclonales pueden introducirse en el tratamiento durante la fase de inducción, durante la intensificación con o sin trasplante de stem cell autólogo o alogénico o como terapia de mantenimiento y puede ser de utilidad en la enfermedad primaria refractaria (6).

La resistencia a la terapia con Ac por deficiencias en la inmunidad innata o adquirida podría ser superada probablemente por el uso de factores estimulantes de colonias (CSFs) como G-CSF, GM-CSF, M-CSF u otras citokinas (p. ej. IL-2 y el IF- γ), que afecta a las funciones celulares de los polimorfonucleares, monocitos, macrófagos, natural killer, así como linfocitos B y T y podría tener importancia para optimizar la terapia con Ac monoclonales (6).

El objetivo de este trabajo es analizar la seguridad, tolerabilidad, respuesta y supervivencia en pacientes con Linfoma no Hodgking agresivo administrando Ciclofosfamida, Doxorubicina, Vincristina y Prednisona + Rituximab (CHOP-R) o Ciclofosfamida, Mitoxantona, Vincristina y Prednisona + Rituximab (CNOP-R) o Ifosfamida, Mesna, Mitixantrona y Etopósido + Rituximab (MINE-R).

Material y método

Se ha llevado a cabo un estudio retrospectivo revisando las historias clínicas de todos los pacientes con LNH de células grandes B tratados en nuestro hospital en los últimos 4 años. Siendo las variables a estudio el sexo, la edad, el tiempo de evolución, la sintomatología, las exploraciones diagnósticas, la estadificación, el tratamiento y la evolución.

Para el estadiaje nos hemos basado en la clasificación actual de la Organización Mundial de la Salud (OMS) más corriente en los linfomas, el sistema de estadiaje de Ann Arbor y en el índice pronóstico internacional (IPI) (22,23) (Anexo I).

De un total de 21 pacientes con LNH de células B grandes difuso, encontramos que un 52,4% eran varones y un 47,6% eran mujeres, con una media de edad \pm desviación estandar de 60 ± 20 .

Respecto a la sintomatología y exploraciones diagnósticas encontramos que un 42,9% presentaban síntomas B frente a un 57,1% que no los presentaban, un 19% presentaba masa Bulky y un 38% masa extraganglionar. Con respecto a los valores analíticos encontramos los siguientes valores medios \pm desviación estandar: LDH= $622,3 \pm 392,4$ (11 pacientes con valores superiores a la normalidad), β_2 microglobulina= $3,3 \pm 3,2$ (11 pacientes con valores por encima de lo normal), Creatinina= $0,92 \pm 0,27$ (1 paciente con valor superior a lo normal), GOT= $23,5 \pm 14,9$ y GPT= $25,6 \pm 26,7$ (en ambos casos 3 pacientes con valores superiores a lo normal).

El estadio de la enfermedad al inicio del tratamiento con Rituximab fue: cinco I_A IPI (índice pronóstico internacional) 0-2, un paciente I_B IPI 0 y otro I_{B-E} testicular IPI 2, uno II_A IPI 2, dos pacientes II_B IPI 2, uno IIB-E IPI 4, uno IIIA IPI 4, dos pacientes IIIB IPI 2, dos pacientes IVB-E gástrico IPI 2 y 4, dos IVB IPI 2 y 4, y tres IVA IPI 2 (Anexo II).

Resultados

De los 21 pacientes tratados, 16 han recibido entre 4 y 8 ciclos de CHOP-R, 2 han recibido 6 ciclos de CNOP-R, 2 ha recibido 1 y 4 ciclos de Rituximab respectivamente, otros 2 pacientes recibieron 6 ciclos de MINE-R y por último 1

paciente recibió 3 ciclos de CHOP-R y 2 de CNOP-R. En el 71,4% de los casos se trataba del tratamiento primario de la enfermedad y en el 28,6% restante eran casos de recidivas en pacientes tratados previamente con quimioterapia.

En 12 casos se alcanzó la RC (respuesta completa) (57,1%), en 4 casos RP (respuesta parcial) (19%), en 2 casos EE (enfermedad estable) (9,5%) y en 3 casos progresó la enfermedad (14,29%). El tanto por ciento de respuesta global fue: 76,1%.

Quince pacientes recibieron el tratamiento de primera línea, todos tratados con rituximab en combinación con esquemas de quimioterapia tipo CHOP (Ciclofosfamida, Adriamicina, Vincristina y Prednisona). Los 6 restantes eran pacientes tratados en recaída. Recibieron el tratamiento tanto en monoterapia como en combinación con esquemas de quimioterapia tipo CHOP/CNOP (Ciclofosfamida, Mitoxantrona, Vincristina y Prednisona) o MINE (Ifosfamida, Mesna, Mitoxantrona y Etopósido). La tasa de respuesta global era de un 76,1% (12 RC (respuesta completa) y 4 RP (respuesta parcial)).

Entre los 15 pacientes tratados en primera línea, se alcanzó la RC en 11 (73,3%) y la RP en 2 (respuesta global del 86,6%), en 2 la enfermedad permaneció estable, mientras que en los tratados como esquema de rescate sólo un paciente alcanzó RC y 2 RP.

La media de tiempo libre de enfermedad fue de 8,6 meses y el 19% de los pacientes tuvieron más de dos años libres de enfermedad.

La media de supervivencia global al cabo de los tres años de estudio \pm la desviación estandar fue de $27,8 \pm 27,6$ meses.

El tanto por ciento de supervivencia global, al cabo de los tres años de estudio, fue del 76,1% de los pacientes.

Sólo en dos casos (9,5%) fue necesario retirar el tratamiento por mala tolerancia en ambos se había alcanzado ya la RC de la enfermedad.

Discusión

Se ha demostrado en diversos estudios que la adición del Rituximab al tratamiento quimioterápico produce un incremento en la respuesta global incluyendo la RC, y un incremento en la SG y TLE tanto en pacientes trata-

dos de novo como en pacientes refractarios a otros tratamientos (24).

También se han publicado resultados favorables con CHOP-Rituximab en el tratamiento del Linfoma No Hodgking de Células Grandes B Difuso en niños (25). Así como la eficacia de administrar rituximab antes y después del trasplante de células madre antólogo en los linfomas no hodking agresivos y sólo o unido a quimioterapia previa a cirugía (26). También se ha utilizado el rituximab con éxito administrado local y sistémicamente en el linfoma cutáneo de células B (27).

También se ha estudiado el coste/beneficio del empleo del rituximab asociado al CHOP frente al CHOP sólo en el tratamiento de pacientes ancianos con Linfoma de células grandes B difuso, obteniéndose que resultaba ser coste-efectivo en EEUU (28). Los mismos resultados se obtuvieron también en Holanda (29).

Los descubrimientos crecientes de estudios básicos inmunológicos en la potenciación de la efectividad de la respuesta inmune, y la identificación de nuevos antígenos como diana de las terapias con anticuerpos monoclonales ha estimulado el traslado de la investigación al desarrollo de estrategias inmunoterapéuticas efectivas. Prometiando nuevos descubrimientos que combinarán la clásica quimioterapia con dosis intensas con anticuerpos monoclonales tumor-específicos durante las fases severas de la enfermedad (6).

Conclusiones

De los datos revisados podemos concluir que la terapia con anti-CD20 combinada con quimioterapia mejora el tanto por ciento de respuesta, de remisión completa y de supervivencia global y que presenta una toxicidad aceptable, por lo que el rituximab puede ser una opción terapéutica para aquellos pacientes con LBDCG, tanto en primera línea, como en pacientes recaídos, tratados inicialmente con quimioterapia sola.

Bibliografía

1. Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, et al.: The WHO classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues:

- report of the Clinical Advisory Committee meeting, Arlie House, Virginia, November 1997. *Histopathology* 2000, 36: 69-86.
2. López-Guillermo, Conde Santander, Avances en la biología y el tratamiento de los linfomas no hodkingianos. *Haematologica*, 2003, V.88, nº Supl 6:101-11.
 3. Chinn P, Braslawsky G, White C, et al.: Antibody therapy of non-Hodking's B cell lymphoma. *Cancer Immunol Immunother* 2003, 52:257-280.
 4. Van de Loosdrecht AA, Huijgens PC, Ossenkoppele GJ: Emerging antibodytargeted therapy in leukemia and lymphoma: current concepts and clinical implicetions. *Anticancer Drugs* 2004, 15: 189-201. This review outlines the impact of increasing insights from basic immunology on passive and active immunotherapy in leukemia and lymphoma.
 5. Smith MR: Rituximab: mechanisms of action and resistance. *Oncogene* 2003, 22:7359-7368. A comprehensive review is provided that deals with a diversity of current known resistance mechanisms of anti-CD20-targeted therapy.
 6. Arjan A. van de Loosdrecht, Peter C. Huijgens and Pert J. Ossenkoppele, "Antibody-targeted therapy: a paradigm of innovative treatment strategies in indolent and aggressive B-cell non-Hodking lymphoma" *Curr Opin Hematol* 2004, 11:419-425.
 7. Ref. ME, Carner K, Chambers KS y cols. Depletion of B cells in vivo by a chimeric mouse human monoclonal antibody to CD20. *Blood* 1994; 83: 435-45.
 8. Budien JK, Zhou LJ, Bell PD y cols. Transfection of the CD20 cell surface molecule into ectopic cell types generates a Ca²⁺ conductance found constitutively in B lymphocytes. *J Cell Biol* 1993; 121: 1121-32.
 9. Tedder TF, Engel P. CD20: a regulator of cell-cycle progression of B lymphocytes. *Immunol Today* 1994; 15: 450-4.
 10. Banchereau J, Rousset F. Human B lymphocytes: pheotype, proliferation and differentiation. *Adv Immunol* 1992; 52: 125-262.
 11. Stashenko P, Madler LM, Hardy R y cols. Characterization of a human B lymphocyte-specific antigen. *J Immunol* 1980:125: 1678-85.
 12. Anderson KC, Bates MP, Slaughenhaupt BL y cols. Expression of human B cell-associated antigens on leukemias and lymphomas: a model of human B cell differentiation. *Blood* 1984; 63:1424-3.
 13. Madler LM, Ritz J, Hardy R y cols. A unique dell surface antigen identifying lymphoid malignancies of B cell origin. *J Clin Invest* 1981; 67:134-40.
 14. Kehrl JH, Riva A, Wilson GL et al. Molecular mechanisms regulating CD19, CD20 and CD22 gene expression. *Immunol Today* 1994; 15:432-6.
 15. Stashenko P, Madler LM, Hardy R y cols. Expression of cell surface markers after human B lymphocyte activation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1981; 78: 3848-52.
 16. Liu AY, Robinson RR, Murray ED Jr. Y cols. Production of a mouse-human chimeric monoclonal antibody to CD20 with potent Fc-dependent biologic activity. *J Immunol* 1987; 139: 3521-6.
 17. Maloney DG, Smith B, Appelbaum FR. The anti-tumor effect of monoclonal anti-CD20 antibody (mAb) therapy includes direct anti-proliferative activity and induction of apoptosis in CD20 positive non-Hodking's lymphoma (NHL) cell lines. *Blood* 1996; 88: 637a.
 18. Jazirehi AR, Banavida B., Cellular and molecular signal transduction pathways modulated by rituximab (rituxan, anti-CD20 mAb) in non-Hodking's lymphoma: implications in chemosensitization and therapeutic intervention. *Oncogene*, 2005 Mar 24; 24 (13): 2121-43.
 19. Einfeld DA, Brown JP, Valentine MA y cols. Molecular cloning of the human B cell CD20 receptor predicts a hydrophobic protein with multiple transmembrane domains. *EMBO J* 1988; 7:711-7.
 20. Mathas S, Kommert K, Dörken B et al. Anti-CD20 antibody mediated apoptosis is dependent on caspase-3 activation. *Blood* 1998; 92: 405a.
 21. Demidem A, Lam T, Alas S et al. Chimeric anti-CD20 monoclonal antibody sensitizes a B cell lymphoma cell line to cell killing by cytotoxic drugs. *Cancer Biother Radiopharm* 1997; 12: 177-86.
 22. Lossos IS, Czerwinski DK, Alizadeh AA, et

- al.: Prediction of survival in diffuse large-B cell lymphoma based on the expression of six genes. *N Engl J Med* 2004, 350:1828-1837.
23. Shipp MA, Ross KN, Tamayo P, et al.: Diffuse large B cell lymphoma outcome prediction by gene-expression profiling and supervised machine learning. *Nat Med* 2002, 8:68-74.
24. Coiffier B, Lepage E, Briere J, et al.: CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B cell lymphoma. *N Engl J Med* 2002, 346:235-242.
25. Jetsrisuparb, Arunee MD; Wiangnon, Surapon MD; Komvilaisak, Patcharee MD; Kularbkaew, Churairat MD; Yutanawiboonchai, Wiboonchai MD; Mairieng, Emorn MD, Rituximab Combined With CHOP For Successful Treatment of Aggressive Recurrent, Pediatric B-Cell Large Cell Non-Hodking's Lymphoma, *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*, April 2005, Vol 27 (4): 223-226.
26. Issa F. Khouri, Rima M. Saliba, Chitra Hosing, et al., Concurrent Administration of High-Dose Rituximab Before and After Autologous Stem-Cell Transplantation for Relapsed Aggressive B-Cell Non-Hodking's Lymphomas, *Journal of Clinical Oncology*, Vol 23, n° 10 (April 1), 2005: pp. 240-2247.
27. Roguedas AM, Watier H, Paintaud G, de Muret A, Vaillant L, Machet L., Intralesional therapy with anti-CD20 monoclonal antibody rituximab: local and systemic efficacy in primary cutaneous B-cell lymphoma. *Br J Dermatol*. 2005 Mar; 152(3): 541-4.

ANEXO I

Índice Pronóstico Internacional (IPI)

Variables: Edad, Estadio Ann Arbor, Áreas extraganglionares, Estado general, LDH

Puntuación:

Asignación de 1 punto por cada una de las siguientes variables:

Edad > 60 años

Estadio de Ann Arbor III o IV

Áreas extraganglionares > 1

Índice de Karnofsky > 1

LDH elevada

BAJO RIESGO	Score 0 - 1
RIESGO INTERMEDIO-BAJO	Score 2
RIESGO INTERMEDIO - ALTO	Score 3
RIESGO ALTO	Score 4 - 5

28. Hornberger JC, BEST JH, Cost utility in the United States of rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone for the treatment of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Cancer*. 2005 Apr 15; 103(8):1644-51.
29. Groot MT, Lugtenburg PJ, Hornbeger J, Huijgens PC, Uyl-de Groot CA. Cost-effectiveness of rituximab (Mabthera) in diffuse large B-cell lymphoma in The Netherlands. *Eur J Haematol*. 2005 Mar; 74(3):194-202.

ANEXO II

Sexo	Edad	Estadío	IPI	Tratamiento 1ª Línea	Nº Ciclos	Tratamiento 2ª Línea	Nº Ciclos	Respuesta
Varón	38	IA	1	CHOP-R	6			RC
Varón	53	IA	1	CHOP-R	6			RC
Mujer	74	IVA	2	CHOP	6	CHOP-R	5	Progresión Enfermedad
Mujer	74	IVB	2	CHOP-R	6	MINE	1	RP
Varón	79	IB-E	2	CHOP-R	4			RC
Varón	28	IA	1	CHOP-R	6			RC
Mujer	48	IA	0	CHOP-R	3			RC
Mujer	83	IB	0	CNOP-R	2			RC
Varón	77	IIIB	2	COP	6	Rituximab	4	Progresión Enfermedad
Mujer	56	IIIA	14	CHOP-R	6			RC
Varón	87	IVB-E	4	VCP	6	Rituximab	1	Exitus
Varón	63	IVB-E	2	CHOP-R	5			RC
Varón	40	IIA	2	CHOP-R	6	MINE/ESHAP	12	RC
Varón	60	IVB	4	CHOP-R	6	MINE-R	6	RC
Varón	48	IVA	2	CHOP-R	8	MINE/ESHAP	3	EE
Mujer	68	IIB	2	CNOP	6	CNOP+R	6	RP
Varon	27	IIB	3	CHOP-R	4			RC
Mujer	81	IIB-E	4	CHOP-R	6			EE
Mujer	73	IIIB	2	CHOP	6	MINE-R	6	RP
Mujer	60	IVA	2	CHOP-R	5			RP
Mujer	60	IA	2	CHOP	6	CHOP-R	6	RC

La farmacia hospitalaria en España: el Ayer, el Hoy y el Mañana

Rev. O.F.I.L. 2006, 16;3:42-46

HERREROS DE TEJADA Y LÓPEZ-COTERILLA A
Doctor en Farmacia.

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

El pasado 30 de octubre de 2006, tuvo lugar el acto de ingreso en la Academia de Ciencias Farmacéuticas de Chile del Dr. Alberto Herreros de Tejada, que fue Presidente de OFIL durante el periodo 1996-1998 y actual Coordinador de Relaciones Internacionales e Institucionales de OFIL. Desde las páginas de nuestra revista, queremos dar la enhorabuena al nuevo académico y reproducir, por su elevado interés, su Discurso de Ingreso en la mencionada Academia.

Excelentísimo e Ilustrísimo Sr. Presidente de la Academia de Ciencias Farmacéuticas de Chile, Prof. Aquiles Arancibia. Excelentísimas e Ilustrísimas Personalidades Académicas y Profesionales. Señoras. Señores. Queridos amigos:

Cuando hace algunos días recibí la comunicación de la Secretaria de la Academia de Ciencias Farmacéuticas de Chile, Prof. Inés Ruiz, informándome de que había sido elegido, por unanimidad, Miembro Correspondiente de la misma sentí una gran alegría por el honor que ello significaba para mí y así se lo manifesté en mi carta de aceptación.

Ahora, ante todos ustedes, quiero expresar públicamente mi reconocimiento por esta distinción. Chile ha significado siempre para mí un país al que admiro profundamente por lo que es y sobre todo por la calidad humana de sus gentes.

Yo he estado en Chile, por motivos profesionales, en diversas ocasiones. La 1ª de ellas fue aquí en Santiago, en 1994, con motivo del VI Congreso Internacional de OFIL. Más tarde, en 1997, estuve en la Universidad Austral de Valdi-

via, por invitación del Prof. Humberto Doltz, impartiendo varias conferencias. En 1998 y 2000 participé en la Universidad de Concepción, por invitación de la Prof. Carmen Sandoval, en el 1º y 2º Seminario Internacional sobre Atención Farmacéutica. El año 2004, por invitación de la Dra. María Soledad Velasquez participé, también aquí en Santiago en el I Congreso de Farmacia Asistencial. Finalmente, el pasado año 2005 tuve la satisfacción de participar, en la Universidad de Valparaiso por invitación de la Dra. Patricia Acuña, en el I Encuentro Iberoamericano de Academias de Farmacia.

A todas estas personas quiero expresarles mi más sincero agradecimiento porque me han permitido conocer, cada vez un poco mejor, este hermoso país y a los profesionales farmacéuticos que en él laboran.

El título de mi Discurso de Ingreso es "La Farmacia Hospitalaria en España: el Ayer, el Hoy y el Mañana".

Antes de nada permítanme presentarles a mi país.

España está situada en el extremo suroccidental de Europa, ocupando la mayor parte de la Península Ibérica y cuenta además con dos archipiélagos: Islas Baleares (en el Mar Mediterráneo) e Islas Canarias (en el Océano Atlántico). Es miembro de la Unión Europea desde el año 1986.

Su régimen político es una Monarquía Parlamentaria. Tiene una población de 44.108.530 habitantes, de los cuales 4 millones, aproximadamente, son extranjeros. De ellos un 40% proceden de América Latina, un 22% de los países integrantes de la Unión Europea (25 en este momento), un 15% del resto de países europeos y un 14% del norte de África. España cuenta con una superficie de 506.013 km². Su actual renta per capita es de 27.542 US \$. La moneda, desde el año 2002, es el euro (€). La capital es Madrid con 3.150.000 habitantes y su área metropolitana cuenta con más de 5 millones de habitantes.

España está estructurada en 17 Comunidades Autónomas siendo las ciudades más importantes por orden de población: Madrid, Barcelona, Valencia, Sevilla, Málaga y Zaragoza.

El Ayer

La Farmacia Hospitalaria en España tiene su origen, como en el resto de los países europeos, en las farmacias de los monasterios que fueron surgiendo a lo largo de la Edad Media. En un libro titulado "Boticas Monásticas, Cartujanas y Conventuales en España", que incluye la heráldica de las diferentes Ordenes Religiosas, (benedictinos, franciscanos, carmelitas o dominicos) figura una relación de todos los monasterios, cartujas y conventos que en España contaban con botica. Por su belleza podíamos destacar, entre otros muchos, el Monasterio de Santo Domingo de Silos en la provincia de Burgos con un espléndido claustro románico y una farmacia con albarellos y orzas de cerámica talaverana del siglo XVIII.

Viniendo ya a tiempos más modernos existen diferentes reglamentos que hacen referencia al farmacéutico de hospital de la época. Así por ejemplo en las Constituciones del Hospital General de Navarra correspondientes a los años 1563 y 1730 se establece que el Regente de Farmacia debe ser "Sano, hábil, buen cristiano, pío, limpio, pulido, modesto, callado, no revoltoso, ni parlero". A su vez en el Reglamento del Hospital del Espíritu Santo de Sevilla (1670) se indica que "El

Boticario asistirá al médico y al cirujano en la visita a los pacientes para conocer a estos y conocer lo que tuviera a bien ordenar y también preparará la medicación para cada uno de los enfermos y colocará su nombre y número de cada cama, debiendo llevar personalmente a cada uno su vaso bien preparado para evitar que hubiese trueques". Es decir el sistema de distribución de medicamentos en dosis unitarias, ¡inventado hace ya más de tres siglos!.

Ya en el siglo XX nos encontramos, a principios de los años 60, con dos publicaciones norteamericanas hoy ya muy difíciles de encontrar y que han sido punto de referencia para la moderna farmacia hospitalaria. Son "Perspectives in Clinical Pharmacy" de Donald E. Francke y "Clinical Pharmacy Practice" de Charles W. Blissitt. Ambos responden a las actividades que se enmarcan en la idea de Farmacia Clínica que, tal y como la definió Paul Parker, consistía en "Un concepto o filosofía que hace énfasis en el uso adecuado y seguro de los medicamentos en los pacientes. Este énfasis se hace sobre el medicamento aplicado al paciente y no sobre el medicamento como producto".

En España la primera vez que se habla de este nuevo concepto es en el año 1969 con motivo de la XIV Asamblea Nacional de la Asociación de Farmacéuticos de Hospitales Civiles celebrada en Valencia. En aquella reunión un Catedrático de Farmacología de la Universidad Autónoma de Barcelona, el Dr. José Antonio Salvá Miquel (médico y farmacéutico), dice textualmente: "El tema de la Farmacia Clínica, aunque prácticamente inédito en España, es de la mayor actualidad e interés".

En el año 1970 se celebra en Madrid la I Mesa Redonda sobre Farmacia Hospitalaria que fue decisiva para la estructuración de esta actividad en España. Tuvo lugar en la Clínica Puerta de Hierro de Madrid, perteneciente a la Seguridad Social, donde yo acababa de ingresar como farmacéutico por concurso nacional de méritos y de la cual me correspondió llevar su Secretaría. La importancia de esta reunión deriva del hecho de que estaba organizada por la Dirección General de Sanidad (dependiente del entonces Ministerio de la Gobernación) y por la Dirección General de la Seguridad Social (dependiente del entonces Ministerio de Trabajo). A partir de aquí saldrían las directrices que luego irían a vertebrar la moderna

farmacia hospitalaria española en la red de hospitales pertenecientes a la Seguridad Social que constituían la gran mayoría de los hospitales públicos de España, incluyendo los más modernos del país y todos los de nueva construcción.

En esta I Mesa Redonda hubo varias ponencias y diversas aportaciones mediante comunicaciones libres. Hoy, con la perspectiva que nos da el tiempo, destacaría dos de estas ponencias: una del Prof. Rafael Cadorniga Carro sobre "Estructuración y Funcionamiento de los Servicios Farmacéuticos de Hospitales" (muy adelantada para su tiempo) y otra del Dr. Joaquín Ronda Beltrán sobre "Especificaciones técnicas del equipamiento material de un Servicio de Farmacia Hospitalaria" (fruto, ya entonces, de su amplia experiencia profesional).

El año siguiente, 1971, tiene lugar en Rosas (Gerona) la XVI Asamblea Nacional de Asociación de la Farmacéuticos de Hospitales Civiles y ya entonces se reconoce la necesidad de un cambio en la orientación profesional que debería ir hacia el desarrollo de actividades de Farmacia Clínica.

A lo largo de los años 70' van apareciendo diversas iniciativas centradas en la Selección de Medicamentos, incluyendo la constitución de Comisiones de Farmacia y Terapéutica y la edición de Guías Farmacoterapéuticas; en la creación de los primeros Centros de Información de Medicamentos así como en las primeras experiencias sobre Distribución de Medicamentos por Dosis Unitarias. El primer Formulario de Medicamentos que se publicó fue el del Hospital Clínico Universitario de Valencia, editado el año 1974 bajo la dirección del Dr. Joaquín Ronda Beltrán. En la XVIII Asamblea de la Asociación Nacional de Farmacéuticos de Hospitales, celebrada en 1973 en Canarias se presentó el Centro de Información de Medicamentos del Hospital de la Santa Cruz y San Pablo de Barcelona, bajo la dirección del Dr. Joaquín Bonal. En la XIX Asamblea, celebrada en Málaga en 1974, se presentó la primera comunicación, sobre distribución unidosis de medicamentos por dosis unitarias en el Hospital de Alicante, bajo la dirección del Dr. Joaquín Ronda Beltrán.

A lo largo de los años 80' las actividades de farmacia clínica en los hospitales españoles se centran en tres grandes líneas: la Nutrición Parenteral, que incluía su preparación centralizada en

el Servicio de Farmacia y muchas veces su seguimiento clínico a través de las Unidades de Soporte Nutricional; la implantación de programas de Farmacocinética Clínica, tanto en lo referente a determinación de niveles plasmáticos como al diseño de regímenes posológicos y finalmente el desarrollo de programas informáticos específicos de aplicación en la gestión, y en los sistemas de distribución por dosis unitarias.

La Nutrición Parenteral ha sido uno de los campos que más ha facilitado la incorporación del farmacéutico al equipo sanitario asistencial, junto con médicos (cirujanos e intensivistas, fundamentalmente) y enfermeras. La revista española "Nutrición Hospitalaria" es un ejemplo actual de trabajos de investigación publicados por farmacéuticos de hospitales en este campo pluridisciplinar.

En los años 90' se desarrollan diversas iniciativas como fueron la preparación centralizada de citostáticos en los Servicios de Farmacia; las actividades de Farmacovigilancia, es decir la detección, registro y notificación de reacciones adversas a medicamentos; los programas de información sobre medicamentos al paciente, tanto al paciente al alta como al paciente externo al cual se le dispensa su medicación desde el Servicio de Farmacia (antirretrovirales, epoetina, factores estimulantes de colonias de granulocitos y otros fármacos); el desarrollo de la farmacia pediátrica y la farmacia geriátrica, como futuras subespecializaciones y finalmente las primeras experiencias de automatización mediante la implantación de armarios dispensadores tipo Pixis en algunas Unidades Clínicas tales como Urgencias o Cuidados Intensivos.

En la preparación centralizada de Citostáticos, que actualmente es común en todos los hospitales españoles, desempeñó un papel importante la A.E.F.H. a través de diversas reuniones de trabajo y de la publicación de una monografía titulada "Manejo de Medicamentos Citostáticos" que tuvo un gran impacto y supuso un impulso definitivo para esta actividad.

El Hoy

¿Qué elementos han contribuido al desarrollo de la Farmacia Hospitalaria en España?. En mi opinión los elementos-clave han sido cuatro:

1.- Un marco legal favorable y un apoyo decidi-

do y constante de las Autoridades Sanitarias, independiente de los cambios políticos.

- 2.- Un Programa de Especialización (llamado también de Residencia) de 4 años de duración bien estructurado y desarrollado que se lleva a cabo en Servicios Farmacéuticos de Hospitales acreditados para la docencia y que comenzó en 1978.
- 3.- La existencia de una sociedad científica, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (S.E.F.H.), potente y muy activa a la hora de organizar actividades, eventos científicos y todo tipo de publicaciones.
- 4.- El apoyo constante de la Industria Farmacéutica en la realización de cursos, seminarios y monografías de interés general para el desarrollo profesional.

En España tenemos tres rangos normativos: las Leyes que las elaboran las Cortes Generales (Congreso de Diputados y Senado y sanciona el Rey); los Decretos, que los aprueba el Consejo de Ministros y las Ordenes Ministeriales que las aprueba el Ministerio correspondiente. Cuanto mayor sea el rango normativo, mayor fuerza y estabilidad tiene la norma en cuestión y eso ha sido importante para el desarrollo de la profesión.

En este sentido la Ley del Medicamento de 1990, en su artículo 91.2, establecía como funciones de los Servicios de Farmacia Hospitalaria los siguientes:

- a) Garantizar y asumir la responsabilidad de la adquisición y adecuada conservación de los medicamentos.
- b) Preparación de formulas magistrales.
- c) Dispensación de medicamentos para uso intrahospitalario y para tratamientos extrahospitalarios.
- d) Establecer un sistema eficaz y seguro de distribución de medicamentos.
- e) Custodiar y dispensar los productos en fase de investigación clínica.
- f) Formar parte de las Comisiones Hospitalarias para la selección y evaluación científica de los medicamentos y su empleo.
- g) Establecer un servicio de información de medicamentos para todo el personal del hospital y un sistema de farmacovigilancia.
- h) Realizar estudios de utilización de medicamentos y actividades de farmacocinética clínica.
- i) Llevar a cabo actividades educativas dirigidas al personal sanitario del hospital y a los

pacientes.

- j) Efectuar trabajos de investigación y participar en los ensayos clínicos de medicamentos.
- k) Colaborar con las Estructuras de Atención Primaria. (Centros de Salud y Consultorios)

En España, reguladas desde 1982, existen en Farmacia cuatro especializaciones que requieren, básicamente, una formación hospitalaria y cuya duración es de 4 años: Análisis Clínicos, Bioquímica Clínica, Farmacia Hospitalaria, Microbiología y Parasitología.

El sistema de acceso es exactamente igual que para los médicos: convocatoria única de carácter nacional. La especialidad de Farmacia Hospitalaria es exclusivamente para farmacéuticos en tanto que a las otras tres pueden concursar médicos, químicos y biólogos. Es por éllo que Farmacia Hospitalaria es la más solicitada y la que mayor número de plazas oferta cada año. En el periodo 1978 - 2000 de un total de 2.916 plazas de Residencia ofertadas 1.497 (51%) fueron para Farmacia Hospitalaria, seguida de Análisis Clínicos con 698, Microbiología y Parasitología con 456, Bioquímica Clínica con 241 y Radiofarmacia Hospitalaria con 24.

La Formación de los Residentes en Farmacia Hospitalaria se lleva a cabo en las denominadas Unidades Docentes que son Servicios Farmacéuticos de Hospitales que cubren determinados requisitos bien establecidos y que por ello están acreditados para dicha docencia. Estos Servicios pueden disponer de 1 ó 2 plazas, según el número de farmacéuticos de plantilla (mínimo de 4 farmacéuticos de plantilla por cada residente) y tienen un Tutor que se responsabiliza de la docencia y de la evaluación periódica del Residente.

Con fecha 20 de mayo de 1999 se publicó por los Ministerios de Sanidad y de Educación la "Guía para la Formación de Especialistas en Farmacia Hospitalaria" que establece un total de 12 áreas de formación y para cada una de ellas los conocimientos a adquirir, las actitudes a asumir y las habilidades o destrezas a desarrollar. Estas áreas son las siguientes:

1. Información de medicamentos
2. Adquisición de medicamentos
3. Farmacotecnia
4. Dispensación individualizada de medicamentos
5. Farmacia oncológica asistencial
6. Terapia IV y Nutrición Artificial

7. Farmacocinética clínica y monitorización farmacoterapéutica
8. Atención a pacientes externos
9. Productos sanitarios: gestión, dispensación y utilización
10. Radiofarmacia
11. Sustancias, medicamentos y productos sanitarios en investigación clínica
12. Dirección y gestión

La Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) ha sido también un elemento - clave para el desarrollo de esta actividad profesional en mi país. Cuenta con más de 2000 asociados y forman parte de ella la práctica totalidad de los farmacéuticos de hospitales de España. Tiene una página web de acceso libre: <http://www.sefh.es>, donde aparece información actualizada sobre congresos, publicaciones de la Sociedad, boletín informativo, etc. Igualmente, dispone de una serie de Normas y Procedimientos sobre los temas más variados, entre ellos podríamos destacar:

- Recomendaciones para la elaboración de medicamentos en el Hospital.
- Recomendaciones para la dispensación a pacientes externos.
- Recomendaciones para el desarrollo de actividades clínicas.
- Recomendaciones para el desarrollo de Atención Farmacéutica a pacientes externos.
- Estrategia para la contención de costos de Farmacia de Hospital.

La Revista de la SEFH (bimensual) y el Congreso (anual) son las principales actividades de la Sociedad.

La Industria Farmacéutica ha desarrollado también múltiples actividades de cara a la Farmacia Hospitalaria española. De todas ellas destacaría el Aula FIR organizada por Laboratorios ESTEVE (Barcelona) y por la cual pasan, en dos convocatorias anuales, todos los Residentes de 3º año de Farmacia Hospitalaria de España. Se abordan, a lo largo de tres días, temas de gestión, y de comunicación, básicamente.

El Mañana

¿Dónde estamos y hacia donde vamos?

Hay una serie de realidades que nos van a condicionar en el futuro y en algunos casos ya en el presente. Se hace por tanto necesario conocerlas para poder abordarlas mejor.

En primer lugar tenemos la creciente aparición de nuevos medicamentos obtenidos por biotecnología y el desarrollo de nuevas disciplinas tales como la farmacogenética. Ello nos obliga a una permanente actualización de conocimientos. En este sentido me ha sido muy grato participar, como miembro del Consejo Asesor, en el "Curso de Biotecnología Aplicada" que durante el pasado mes de febrero celebró ya su 6ª edición. Es un curso cerrado, es de decir que se accede por invitación, con plazas limitadas (máximo de 30) que se celebra en Madrid y al cual asisten en calidad de invitados: hematólogos, oncólogos, nefrólogos y farmacéuticos de hospital.

En segundo lugar tenemos lo que representa el impacto de las nuevas tecnologías para la farmacia hospitalaria, nuevas tecnologías tales como la prescripción electrónica asistida o los sistemas automatizados de dispensación. Es necesario asumirlas y aprovecharlas para nuestro propio desarrollo profesional. En muchos hospitales españoles ya se están instalando armarios de dispensación automáticas (tipo Pyxis) especialmente en algunas áreas como Urgencias o Cuidados Intensivos. El futuro de la distribución de medicamentos en los hospitales pasa sin duda por ahí.

En tercer lugar tenemos la progresiva implantación de la Atención Farmacéutica que supone una reorientación de la profesión (también en el hospital) empezando a pensar en términos de compromiso personal y directo con el paciente y con el seguimiento continuado y sistematizado de su farmacoterapia. Son ya numerosos los trabajos de investigación relacionados con diferentes actividades de Atención Farmacéutica llevadas a cabo en hospitales. En este sentido me gustaría destacar una Tesis Doctoral, leída no hace mucho tiempo en la Universidad de Granada (que sin duda es pionera en España en este campo), y que llevaba con título "Problemas relacionados con los medicamentos como causa de consulta en el Servicio de Urgencias del Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada".

A modo de conclusión yo quisiera terminar mi intervención con una frase de un gran escritor y filósofo alemán: Goethe. El decía que "lo más importante en este mundo no es donde estamos sino saber en que dirección nos movemos".

He dicho.

Muchas gracias.

Santiago de Chile, 30 de octubre de 2006



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

Nombre Apellidos

.....

Dirección de trabajo

.....

Teléfono de trabajo

Dirección particular

.....

Teléfono particular

e-mail

Fecha

Cupón de suscripción

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

Forma de pago

Transferencia bancaria a:

CAJA MADRID

Titular: Ismael Escobar Rodríguez

c/c. nº: 2038 1844 58 3000534520

Sucursal 1844 Madrid, Hospital 12 de Octubre

Avda. Córdoba, s/n

28041 Madrid

Enviar una fotocopia de esta página a la siguiente dirección:

Dr. Ismael Escobar Rodríguez

Servicio de Farmacia

Hospital Universitario Doce de Octubre

Avda. Córdoba, s/n

28041 Madrid (España)

Teléfono: 34 91 390 80 59

Fax: 34 91 390 80 67

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

Fecha y firma



Organización de Farmacéuticos Ibero-Latinoamericanos