

OFIL

REVISTA DE LA

VOL. 18 - Nº 2 - 2008

Editorial

Síndrome de abstinencia farmacéutica
RONDA BELTRÁN J

13

Originales

A automatização: um novo rumo na farmácia hospitalar
ROCHA MJ, CUNHA EP, CABRAL MA, MACHADO F, FEIO J, ISABEL O

15

Uso de ceftriaxona en un hospital de adultos
CAMPINO-VILLEGAS A, GARCÍA-FRANCO M, RODRIGUEZ-STANELONI MC, GRECO A,
LONGARINI V, MAFFIONE L, HERMILLA MV, MARTIN M, SANTUCCI C, BASILIO V,
MATTEO MP, YANIVELLO V, GOYHENECHÉ B, FILINGER E

20

Análisis de la prescripción al alta en pacientes hospitalizados: impacto
clínico y económico

RUIZ-LÓPEZ J, CALLEJA HERNÁNDEZ MA, GIMÉNEZ MANZORRO A,
SANJURJO SÁEZ M

25

Consejería farmacéutica: una experiencia en pacientes con Síndrome
Coronario Agudo en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins
NUÑEZ ARAOZ ME, VICENTE ALFARO M, JUÁREZ EYZAGUIRRE J, ALVAREZ RISO A

35

Formulaciones orales acuosas: una administración más segura para
pediatría

MÉNDEZ ESTEBAN ME, ANTEQUERA RODRÍGUEZ-RABADÁN J, PUEBLA GARCÍA V,
PARDO DE TORRES J, GALLEGO LAGO V, HERREROS DE TEJADA A

43

web site: www.revistadelaofil.org

La Revista de la OFIL está incluida en el Índice Médico Español (IME)

REVISTA DE LA O.F.I.L.

La Revista de la OFIL está incluida en el Índice Médico Español (IME)

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, n° 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, n° 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.
Apartamento: 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

Marlen Linares Fernández
Jefe del Grupo de Servicios Farmacéuticos
de la Dirección Nacional de Farmacias
Ministerio de Salud Pública.
Paz No. 53 apto 5 e/ Enamorados y Vía
Blanca Santos Suárez
Diez de Octubre, Ciudad de la Habana,
Cuba CP 10500
E-mail: marlen.linares@infomed.sld.cu

Chile

Pendiente de renovación

Ecuador

Rosario Palacios

España

Manuel Machuca Gonzalez
Grupo de Investigación en
Farmacoterapia 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,
Ensanche
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
General Dr. Miguel Pérez Carreño
Cátedra de Práctica Profesional
Atención 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
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

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 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: Kreef 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

Diseño y maquetación:

Concha García García

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 Síndrome de abstinencia farmacéutica
RONDA BELTRÁN J

ORIGINALES

- 15 A automatização: um novo rumo na farmácia hospitalar
ROCHA MJ, CUNHA EP, CABRAL MA, MACHADO F, FEIO J, ISABEL O
- 20 Uso de ceftriaxona en un hospital de adultos
CAMPINO-VILLEGAS A, GARCÍA-FRANCO M, RODRIGUEZ-STANELONI MC, GRECO A, LONGARINI V, MAFFIONE L, HERMILLA MV, MARTIN M, SANTUCCI C, BASILIO V, MATTEO MP, YANIVELLO V, GOYHENECHÉ B, FILINGER E
- 25 Análisis de la prescripción al alta en pacientes hospitalizados: impacto clínico y económico
RUIZ-LÓPEZ J, CALLEJA HERNÁNDEZ MA, GIMÉNEZ MANZORRO A, SANJURJO SÁEZ M
- 35 Consejería farmacéutica: una experiencia en pacientes con Síndrome Coronario Agudo en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins
NUÑEZ ARAOZ ME, VICENTE ALFARO M, JUÁREZ EYZAGUIRRE J, ALVAREZ RISO A
- 43 Formulaciones orales acuosas: una administración más segura para pediatría
MÉNDEZ ESTEBAN ME, ANTEQUERA RODRÍGUEZ-RABADÁN J, PUEBLA GARCÍA V, PARDO DE TORRES J, GALLEGO LAGO V, HERREROS DE TEJADA A

EDITORIAL

- 13 Pharmaceutical abstinence syndrome
RONDA BELTRÁN J

ORIGINALS

- 15 Automatization: a new course for the hospital pharmacy
ROCHA MJ, CUNHA EP, CABRAL MA, MACHADO F, FEIO J, ISABEL O
- 20 Use of ceftriaxone at an adult hospital
CAMPINO-VILLEGAS A, GARCÍA-FRANCO M, RODRIGUEZ-STANELONI MC, GRECO A, LONGARINI V, MAFFIONE L, HERMILLA MV, MARTIN M, SANTUCCI C, BASILIO V, MATTEO MP, YANIVELLO V, GOYHENECHÉ B, FILINGER E
- 25 Analysis of the prescription after discharge in hospitalized patients: clinic and economic impact
RUIZ-LÓPEZ J, CALLEJA HERNÁNDEZ MA, GIMÉNEZ MANZORRO A, SANJURJO SÁEZ M
- 35 Pharmaceutical Council: an experience in patients with acute coronary syndrome at the Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins
NUÑEZ ARAOZ ME, VICENTE ALFARO M, JUÁREZ EYZAGUIRRE J, ALVAREZ RISO A
- 43 Liquid oral formulations: a safer administration for the pediatrician
MÉNDEZ ESTEBAN ME, ANTEQUERA RODRÍGUEZ-RABADÁN J, PUEBLA GARCÍA V, PARDO DE TORRES J, GALLEGO LAGO V, HERREROS DE TEJADA A

editorial

Síndrome de abstinencia farmacéutica

Después de medio siglo de ejercicio profesional como farmacéutico, la profesión se impregna en uno mismo y se ve en la necesidad de comunicar lo que uno siente, al menos de vez en cuando.

Decía el ilustre médico Gregorio Marañón que un médico que solo sea médico no es ni médico. Creo que esto mismo se puede decir de nosotros los farmacéuticos. Afortunadamente ¿Quién no se dedica al deporte, a las bellas artes, a la agricultura a viajar o a la política? Desafortunadamente tenemos menos colegas que se dediquen a esta última faceta que en otras épocas.

La Farmacia tiene que ejercerse sobre un sustrato social, si se ejercitara en el vacío ya no sería Farmacia, sería otro asunto. Por lo que la Farmacia Social que es la que me atrae, siguiendo las enseñanzas de Marañón, no es mi única actividad, practicando otras aficiones que no vienen al caso.

Sin ánimo de pecar de demagogo, y llegando a un mayor grado de simplificación, la Farmacia es un área del conocimiento que forma parte de las que se denominan Ciencias de la Salud. Por reminiscencias del pasado en algunos países como la Gran Bretaña y en muchas zonas de Hispanoamérica todavía se nos denomina como "Chemist" o "Químico Farmacéutico", aunque nosotros no lo veremos va a ser cuestión de más de una generación el que se imponga el término "Farmacéutico" en estos países, término que lideraron los franceses con la creación de la Federación Internacional Farmacéutica (FIP) hace más de un siglo.

Enlazando con lo anterior, somos los profesionales de la salud cuya misión es la de promover el correcto uso de los medicamentos y productos sanitarios por parte de la sociedad. Es mucho lo que tenemos que estudiar, implantar e investigar para alcanzar un nivel adecuado, a la altura de la misión social que nos ha sido asignada. Sería un absurdo el no pensar que es la sociedad en su conjunto la que tiene que intervenir. Todas

DR. JOAQUÍN RONDA BELTRÁN
Presidente de la Asociación
Sinergia para la promoción
de la Salud y la Cultura
joaquinronda@redfarma.org

las consecuencias negativas que se deriven de la no participación de la profesión farmacéutica en la sociedad las hemos encuadrado con el termino "Síndrome de Abstinencia Farmacéutica".

Mucho hemos avanzado los hispanohablantes dando ejemplo con la reciente publicación del "Diccionario Terminológico de las Ciencias Farmacéuticas" (Bilingüe Español-Ingles) promovido por la Real Academia Española de Farmacia y publicado por la Editorial Ariel. Primero de sus características a nivel mundial .Hay que dar el merito que les corresponde a los profesores Alfonso Domínguez Gil-Hurle de la Universidad de Salamanca, Enrique Alcaraz Varo de la Universidad de Alicante y la Investigadora Raquel Martínez Moto del Instituto Interuniversitario de Lenguas Modernas Aplicadas (IULMA)

De todas maneras no me puedo resistir a dejar de comunicar unas pinceladas de acciones a tomar para corregir ese Síndrome de Abstinencia Farmacéutica (S.A.F.)

1. Corregir el Incumplimiento de las recomendaciones del Foro de Atención Farmacéutica. Documento de Consenso. Enero 2008.

2. Identificación de medicamentos y presentaciones existentes en otros países europeos pero no en España. No solo en pediatría sino en todos los grupos terapéuticos. Para su posterior registro en el mercado nacional.

3. Necesidad de la implantación de las especializaciones clínicas referidas a la Atención Farmacéutica, similares a las especialidades medicas y de enfermería, Tanto a nivel formativo como a nivel de desempeño profesional.

A automatização: um novo rumo na farmácia hospitalar

Rev. O.F.I.L. 2008, 18;2:15-19

ROCHA MJ*, CUNHA EP**, CABRAL MA**, MACHADO F***, FEIO J***, ISABEL O****

*Doutoramento em Farmacologia. Especialista em Farmácia Hospitalar. Assistente Principal

**Licenciatura em Ciências Farmacêuticas. Especialista em Farmácia Hospitalar. Assistente Principal

***Licenciatura em Ciências Farmacêuticas. Especialista em Farmácia Hospitalar. Assistente

****Licenciatura em Farmácia. Directora

Serviços Farmacêuticos dos Hospitais da Universidade de Coimbra (Portugal)

Resumo

Os sistemas automáticos ou semi-automáticos de armazenamento e distribuição de medicamentos nos hospitais, são a chave para diminuir os erros de medicação, melhorar a qualidade da distribuição dos medicamentos, facilitar o controlo de stocks e racionalizar recursos humanos. Assim, com as novas tecnologias aplicadas à distribuição de medicamentos, quer esta se faça por distribuição individual diária, quer por reposição de stock, podemos abreviar o número de erros de distribuição, obter em tempo real um elevado nível de informação sobre os processos, custos e resultados, gerir melhor o tempo e os recursos humanos no que diz respeito a técnicos e a farmacêuticos, de forma aumentar a intervenção destes últimos na prevenção de medicações incorrectas logo na validação da prescrição electrónica, aumentando consequentemente, os cuidados farmacêuticos ao doente internado.

Palavras-chave: **Sistemas automáticos e semi-automáticos de distribuição de medicamentos, Sistemas tecnológicos, Prescrição electrónica.**

Correspondencia:
Marília João Rocha
Serviços Farmacêuticos
Hospitais da Universidade de Coimbra (Portugal)
e-mail: mjoaoro@yahoo.com.br

Automatization: a new course for the hospital pharmacy

Summary

The systems automatic or semi-automatic storage and distribution of medicines in hospitals is the key to prevent the medication errors, improve quality of the distribution of medicines, facilitate control of stocks and streamline human resources.

So, with the new technologies applied to the distribution of drugs whether it is made by individual daily distribution either by replacement of stock, we can reduce the number of errors of distribution, obtain real-time with a high level of information on the processes, costs and results, better manage the time and human resources with regard to technicians and pharmacists in order increase the involvement of the latter in the prevention of medication errors, once in the validation of electronic prescription and increase pharmaceutical care to the patient admitted.

Key Words: Medicines dispensing automated and semi automated system, Technologic system, Electronic prescription.

Introdução

A automatização começa pela existência de um circuito de prescrição electrónica finalizando este percurso, na aplicação de dispositivos electromecânicos que realizam actividades relacionadas com o sistema de distribuição de medicamentos no hospital, permitindo o seu registo e controlo, de forma automática e permanente (1).

Na realidade, quando estamos perante um conjunto de tarefas repetitivas que exigem movimentos pesados, grande concentração e registos meticulosos, beneficia-se com a automatização de alguns desses processos. Obtendo-se desta forma uma amplitude da produtividade, da exactidão e do controlo de todo o circuito que neste caso, é o da utilização dos fármacos no hospital (1).

A implementação de um circuito destes exige que a nova metodologia de trabalho seja bem conhecida por todos os intervenientes. No caso da distribuição de medicamentos, isto significa, interfaces entre os diferentes profissionais (Médicos, Enfermeiros, TDT e AAM), para que por todos, sejam bem conhecidos os benefícios e os riscos do novo sistema, as diferentes etapas da implementação e o objectivo final.

Quanto ao sistema de distribuição de medicamentos a adoptar, vai depender de vários factores

relacionados com as características do serviço em causa (se possui internamento, ou se trata, de um bloco operatório) e do próprio medicamento (estar sujeito ou não a legislação específica).

Em qualquer caso, a existência de uma prescrição informática individualizada é fundamental para a automatização do circuito da distribuição de medicamentos. Não só facilita a incorporação dos sistemas automáticos de distribuição, como facilita a intervenção do farmacêutico, desde a prescrição à administração ao doente. Possibilitando uma melhor colaboração na diminuição de erros de medicação; alerta nas contra-indicações; alergias; interacções; reacções adversas; cumprimento de protocolos (1,2).

Encontrando-se praticamente todo o nosso hospital – HUC, com prescrição médica electrónica, e utilizando um programa informático próprio, o SGICM (sistema de gestão integrada do circuito do medicamento), a automatização era um passo necessário e urgente num hospital central e universitário com 1499 camas, distribuídas por 130 serviços clínicos. O SDIM abrange 1318 camas (87,9%), o que corresponde a 60 serviços clínicos de internamento. As restantes 229 camas, que se inserem respectivamente, pelos serviços de urgência, cardiotorácica, maternidade e alguns serviços de cuidados intensivos, têm, como os blocos cirúrgicos, distribuição por SRSP.

Resultados da implementação da automatização na distribuição de medicamentos

Face às características do nosso hospital e aos recursos existentes, a primeira fase de automatização do sistema de distribuição de medicamentos começou em 2004, com a incorporação do FDS (Figura 1) no SDIM então existente, seguindo-se no último semestre de 2006 uma reformulação total dos circuitos de distribuição e a incorporação do Kardex® (Figura 2). Espera-se e deseja-se que se possa a curto prazo introduzir o Pyxis.

A integração de dois Kardex®, veio permitir-nos absorver três salas de Distribuição e seus respectivos stocks, reunidas agora apenas numa, com controlo nivelado do stock e reposição diária pelo armazém central.

Como o nosso principal sistema de distribuição de medicamentos é o SDIM, o novo circuito alicerça-se, sobretudo, na prescrição médica electrónica através do SGICM, seguida da sua recepção pelo farmacêutico clínico, o que permite por sua vez, gerar um mapa geral dos medicamentos necessários para 24 horas, em determinado serviço. A partir dele, é possível fazer actualizações da prescrição do doente ou introduzir-lhe novos doentes. Com efeito, é através deste mapa geral que são preparadas as cassetes que contêm respectivamente, a medicação dos doentes internados em cada serviço clínico e, por seu turno, são permutadas diariamente pelos AAM da farmácia, aquando da sua distribuição.

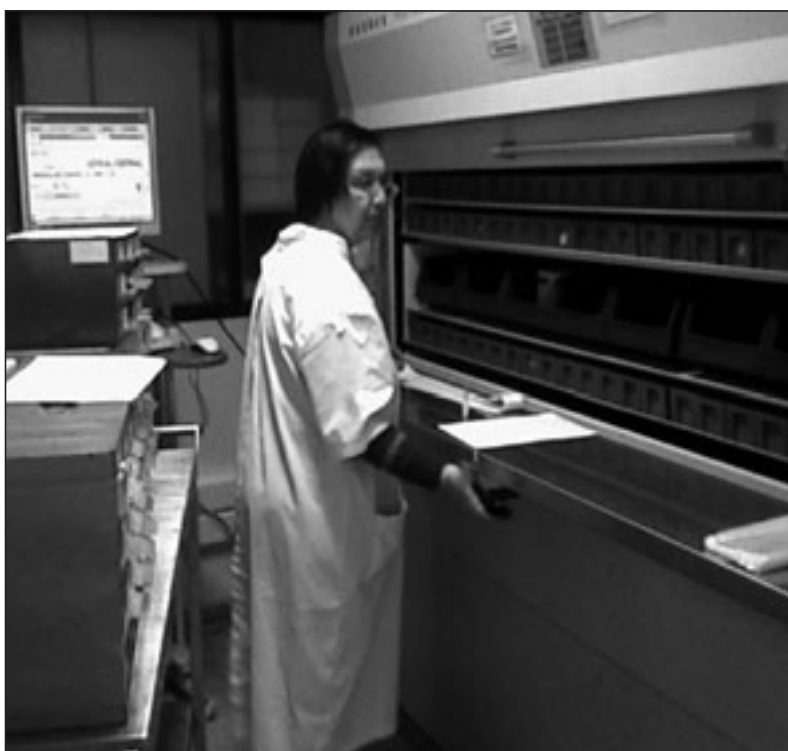
FIGURA 1

Máquina de reembalagem de formas orais sólidas (modelo FDS)



FIGURA 2

Carrossel vertical de armazenamento e distribuição de medicamentos (modelo Kardex®)



TABELA

Abreviaturas utilizadas no texto

TDT	Técnicos de Diagnóstico e de Terapêutica.
AAM	Auxiliares de Acção Médica.
HUC	Hospitais da Universidade de Coimbra.
SGICM	Sistema de Gestão Integrado do Circuito do Medicamento.
SDIM	Sistema Distribuição Individual Medicamentos.
SRSP	sistemas de reposição de stock predefinido.
FDS	Fast Dispensing System: sistema de reembalagem de formas orais sólidas.
Kardex®	Carrossel vertical informatizado de armazenamento e distribuição de medicamentos.
Pyxis®	Armário informatizado de armazenamento e distribuição de medicamentos.

Para a efectuar o seu atendimento, o TDT destacado para esta tarefa, após gerar o respectivo mapa, procede de imediato e, em simultâneo, à execução de três ordens informáticas: uma para o FDS, outra para o Kardex® e uma terceira, que permite obter o mapa de “externos” aos dois sistemas automatizados. Concomitantemente, são impressas as etiquetas que uma vez apostas nas gavetas das cassetes de medicação, identificam os doentes internados nesse serviço. O técnico destacado no FDS, tem a seu cargo a verificação da reembalagem automática das formas orais sólidas, constantes de cada mapa geral, sendo condição necessária, fazerem parte do stock desse sistema. Esta operação demora em média, cerca de 12 minutos. Enquanto no Kardex®, e uma vez que se trata de um sistema semi-automático, dois TDT vão proceder ao atendimento da cassete de acordo com as indicações mencionadas no monitor deste aparelho, gastando para isso, cerca de 14 minutos por serviço clínico.

Por fim, compete agora ao mesmo técnico que gerou inicialmente os mapas, a tarefa de

completar a medicação das diferentes cassetes, colocando não apenas, os medicamentos constantes do rolo de FDS, respeitantes a cada um dos serviços, como também, introduzir nelas, todos aqueles que fazem parte da terceira lista, denominados “externos”, operação em que se gastam mais 15 minutos. Esta última lista, não é mais do que um conjunto de medicamentos de frio, injectáveis de grandes dimensões, citotóxicos, misturas ternárias de administração parenteral e todas as preparações endovenosas ou não produzidas nos nossos individualmente.

De toda a medicação prescrita ao doente, ainda fica de fora desta distribuição, os medicamentos estupefacientes e psicotrópicos, os hemoderivados, as soluções injectáveis de grande volume, assim como os desinfectantes e anti-sépticos. Isto por que, uns têm um circuito próprio de distribuição, de acordo com a legislação em vigor, e os outros, são distribuídos por SRSP. Deste modo conseguimos passar de 7 horas de trabalho, para 5 horas, e menos dois TDT. Num volume de trabalho de 674 medicamentos atendidos diariamente, resultantes de 562 prescrições validadas por dia.

O Kardex® é também utilizado de 2ª a 6ª feira num horário desfasado da distribuição por SDIM, para proceder ao atendimento dos pedidos semanais de reposição de stock dos diferentes serviços, num total de 145 pedidos diários. Para além disto, o tratamento do estorno de medicamentos ocupa cerca de 2h diárias de trabalho por parte de cinco TDT, atingindo em média, por semana um valor de 16 281,52 euros. O registo correcto dos estornos dos medicamentos conduziu a um aumento de 25% do valor de medicamentos até então devolvidos. Tem de se adicionar a este valor, uma cifra de 500 euros, referente à totalidade dos medicamentos revertidos que por diversas causas não estão em condições de serem reaproveitados e por isso inutilizados.

No entanto, para o bom funcionamento de todo este circuito de distribuição de medicamentos, num hospital, com as nossas dimensões, é necessário, estabelecer paralelamente, procedimentos que envolvam: a reembalagem de medicamentos; o carregamento dos sistemas automáticos e semi-automáticos; a revi-

são, pelo menos cada 6 meses, da configuração dos aparelhos quanto ao seu stock de medicamentos; o controlo de validades; o tratamento das revertências dos serviços; como ainda, a limpeza destes tipos de sistemas tecnológicos (3).

Convém ter sempre presente que eles podem produzir falhas imprevistas, por erros de programação ou de qualquer outra ordem. Logo, a exactidão e fiabilidade dos dados, deverá ser conhecida previamente.

Implicitamente, quem manuseia ou se encontra indigitado, para laborar com estes sistemas tecnológicos, necessitará de receber formação de acordo com o âmbito da sua responsabilidade e competências, no respeitante ao modo operantis e capacidades do sistema, devendo igualmente ter a noção, como podem ocorrer inadvertidamente falhas.

Deve existir uma normativa de procedimentos, que permita a manutenção do equipamento, sem que interfira com o seu normal funcionamento (4).

Outro ponto fundamental de todo este circuito, é a existência e ensaio, de um plano de emergência devidamente estruturado que nos possibilite enfrentar, sem stress, situações de avaria e /ou paragem do sistema, facilitando-nos de igual modo, a preparação atempada de toda a medicação.

Por último, deverão providenciar-se todos os mecanismos necessários ao controlo e avaliação dos erros de medicação, não só durante a distribuição propriamente dita, como na sua administração ao doente (1).

Com esta reestruturação, ainda se conseguiu aumentar o número de distribuições diárias feitas pelos serviços farmacêuticos, passando-se de uma entrega diária da casete contendo a medicação para 24 h, para mais quatro entregas de medicamentos pelos nossos AAM que vão colmatar, sobretudo, as admissões de doentes, alterações das prescrições e/ou possíveis faltas.

Conclusão

Os sistemas de Kardex® e o de FDS, associados ao SGCIM, numa distribuição maioritariamente SDIM são duas ferramentas úteis para contribuir para o aumento da qualidade do

processo de distribuição de medicamentos.

Sob este ponto de vista, a conjugação de todas estas novas tecnologias aplicadas desde a prescrição até à distribuição de medicamentos, possibilitam um aperfeiçoamento na gestão clínica, farmacoterapêutica e logística do circuito do medicamento. Numa última análise, resulta a melhoria dos cuidados farmacêuticos e, conseqüentemente, a segurança do doente.

Pode-se então concluir, que existe um aumento da produtividade nas tarefas desenvolvidas neste sector de distribuição, associada a um maior controlo nos stocks existentes, tanto a nível qualitativo e quantitativo como de validades. O sistema adoptado optimizou a velocidade de preparação das cassetes de medicação individual diária, possibilitando o aproveitamento do tempo remanescente, na melhoria de outras tarefas; como a valorização dos estornos de medicamentos, e uma maior celeridade no atendimento das urgências medicamentosas.

Fica também demonstrada a necessidade urgente de implementar em simultâneo, um programa de garantia de qualidade apropriado, que defina as responsabilidades dos intervenientes, normalização de procedimentos e, programa de formação continuada.

Bibliografia

1. Napal, V.; González, M.; Ferraándiz, J.R.. Farmacia Hospitalaria-Dispensación con intervención previa del farmacêutico: Dosis unitarias. http://sefh.interguias.com/libros/tomo1/Tomo1_Cap2-6-1-1.pdf (18-04-2008).
2. Correas, F.J.H.; Vicedo, T.B.; Díaz, B.G.; Velasco, P.J.. Prescripción médica electrónica hospitalaria. Realidad o ficción?. Bol Inf SEFH. 2002; XXVI, 100: 6-9.
3. Bozzer, M.. Grifols: gestión de productos muy sensibles. Escáner. Fev 2007; 422: 54-57.
4. Roig, J.R.; Sánchez D.S. et al. Optimización de la calidad del proceso de dispensación de medicamentos en dosis unitaria mediante la implantación del sistema semiautomático Kardex(R) Farm Hosp. 2007; 31: 38-42.

Uso de ceftriaxona en un hospital de adultos

Rev. O.F.I.L. 2008, 18;2:20-24

STANELONI MC*, GRECO A*, LONGARINI V**, MAFFIONE L*, HERMILLA MV*, MARTIN M*, SANTUCCI C*, BASILIO V*, MATTEO MP*, YANIVELLO V*, GOYHENECHÉ B***, Filinger E****

*Residentes en Farmacia Clínica

**Jefe de Residentes en Farmacia Clínica

***Jefe de Departamento de Farmacia y Esterilización

Hospital de Clínicas "José de San Martín". Facultad de Medicina. Universidad de Buenos Aires

****Profesora Titular de la Cátedra de Farmacia Clínica, Facultad de Farmacia y Bioquímica. Universidad de Buenos Aires

Resumen

La ceftriaxona es un antibiótico cefalosporínico de tercera generación. Tiene un tiempo de vida media relativamente largo, que permite su administración un a dos veces al día. No requiere modificación de la dosis usual en pacientes con falla en la función renal o hepática. Sin embargo, si ambas patologías existen a la vez, la dosis del adulto no debe exceder los dos gramos por día.

La ceftriaxona es muy utilizado en nuestro hospital por ser un antibiótico de amplio espectro. De ahí que nuestro objetivo fue evaluar el uso de la ceftriaxona en los pacientes internados. A tal fin se consideró de la historia clínica del paciente : dosis, tipo de tratamiento (empírico, con cultivo o profilaxis en intervención quirúrgica) y asociación con otros antibióticos .

La ceftriaxona fue principalmente indicada en el tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad y en infecciones urinarias. Nuestros resultados indican que este antibiótico fue utilizado en forma correcta.

Palabras clave: cefalosporinas, ceftriaxona, neumonía adquirida en la comunidad, uso racional de antibióticos.

Correspondencia:
Dra. Ester Filinger
Facultad de Farmacia y Bioquímica
Junín 956,
1113- Buenos Aires (Argentina)
e-mail: efilin@ffy.uba.ar

Use of ceftriaxone at an adult hospital

Summary

Ceftriaxone is a third-generation cephalosporine antibiotic. It has a relatively long half-life so it is given once or twice daily. Modification of the usual dose is not commonly required for patients with impaired renal or hepatic function; however, if both renal and hepatic impairment exist together in the same patient, the adult dose generally must not exceed two gr./ day.

Ceftriaxone is widely used in our hospital because of its broad antibiotic spectrum. Hence, our main was to evaluate the use of ceftriaxone in the inpatients. In such a way it was considered: doses, type of treatment (empiric, with culture or surgical infection prophylaxis) and administration associated to other antibiotics in patient- chart. Ceftriaxone was mainly prescribed for the treatment of acquired pneumonia and in urinary infections. Our results show that this antibiotic was used in the correct way.

Key Words: cephalosporines, ceftriaxone, community acquired pneumonia, rational use of antibiotics.

Introducción

El uso racional de antimicrobianos está dirigido a disminuir la aparición de cepas resistentes (debido a la presión de selección por el uso del antibiótico) y a su diseminación, hechos que llevan a limitar la utilidad de estas drogas.

En este trabajo se analiza la utilización de ceftriaxona, una cefalosporina de tercera generación con importante acción antimicrobiana contra microorganismos Gram negativos (Enterobacterias, Haemophilus spp, E. coli) y ciertos Gram positivos (Streptococcus pneumoniae).

La ceftriaxona sólo está disponible para uso parenteral. Posee una farmacocinética que permite una única administración diaria y no requiere ajuste de dosis por insuficiencia renal o hepática (excepto en los casos donde se presentan ambas en forma simultánea).

Es importante reconocer y aceptar que el trabajo multidisciplinario es imprescindible en los programas de uso racional de antimicrobianos donde se debe contemplar la prescripción (médicos, odontólogos, veterinarios), la dispensación (farmacéuticos) y la administración (enfermeros), tanto en medicina ambulatoria como dentro del hospital.

En nuestro hospital, la ceftriaxona no es un antibiótico de uso restringido y su indicación es muy común en una amplia variedad de infecciones y en profilaxis, motivos por los cuales se eligió para realizar este análisis. De ahí que, el objetivo del estudio fue evaluar el uso de ceftriaxona en un hospital de adultos.

Materiales y métodos

Se realizó un estudio transversal de las prescripciones de la ceftriaxona en seis salas de Clínica Médica, la Unidad de Terapia Intensiva y tres salas de Cirugía del Hospital de Clínicas "José de San Martín" dependiente de la Facultad de Medicina de la Universidad de Buenos Aires. Los pacientes se seleccionaron mediante la realización de tres cortes en días predeterminados y no consecutivos a lo largo de un período de tres semanas.

Se diseñó una hoja de relevamiento de los datos y se procedió a la revisión de cada una de las historias clínicas.

Las principales variables del estudio fueron las indicaciones clínicas, tipo de tratamiento (empírico, profilaxis, con cultivo confirmado), dosis y administración concomitante de otros antibióticos.

TABLA 1

Uso de ceftriaxona según la patología en el tratamiento empírico de los pacientes

Patología	N° de casos
Colecistitis aguda	1
Meningitis aguda	1
Infección urinaria	2
Peritonitis	2
Colecistitis gangrenosa	1
NAC aspirativa	1
Infección pulmonar	1
Sepsis	2
NAC *	6

Resultados

El número total de pacientes tratados con ceftriaxona fue 30 (16 mujeres y 14 hombres), con una media de edad de 78 años (rango: 49-92 años).

El número de prescripciones de ceftriaxona en los servicios de Clínica Médica fue 18, en Unidad de Terapia Intensiva 7 y en Cirugías 5.

Las indicaciones clínicas de la ceftriaxona fueron:

- Neumonía adquirida en la comunidad (NAC) sin complicaciones (7)
- Infección urinaria (6)
- Profilaxis en cirugía gastrointestinal (5)
- Infección intraabdominal (4): colecistitis gangrenosa (1), peritonitis (2) y colangitis (1)
- NAC con complicaciones (3): sepsis (2) y empiema (1)
- Infecciones concomitantes (2): neumonía aspirativa con infección del tracto urinario (1) y meningitis aguda con colecistitis aguda y endocarditis (1)
- Enfermedad pulmonar intersticial (1)
- Meningitis (1)
- Neumonía aspirativa (1)

Se utilizó como tratamiento de infecciones documentadas con cultivos, en 7 pacientes

(23,3%), como tratamiento empírico en 17 pacientes (56,6%) y como profilaxis en 5 pacientes (16,8%). Se excluyó de esta clasificación a un paciente por presentar conjuntamente una infección urinaria con cultivo positivo y una neumonía aspirativa, que se trató empíricamente.

La Tabla I muestra el uso de ceftriaxona según la patología en el tratamiento empírico de los pacientes.

La dosis y frecuencia más utilizada fue de 1 g cada 12 horas; aunque en dos de las NAC se suministró la dosis diaria de 2 g en una única administración. Sólo en un caso, (infección urinaria) se indicó la dosis de 1 g día.

La dosis máxima, 4 g/día, se usó solamente en los dos casos de meningitis, en un esquema de 2 g cada 12 horas.

La ceftriaxona fue utilizada concomitantemente con claritromicina endovenosa (EV), en 4 casos de NAC sin complicaciones y en el único caso de enfermedad pulmonar intersticial. En una sola ocasión, se utilizó como monoterapia al tenerse el cultivo confirmatorio. Un paciente recibió, además de claritromicina, otro antibiótico (cotrimoxazol EV), al no haberse descartado la posible infección por pneumocistis carinii.

Las NAC con complicaciones también requirieron el uso de otros antibióticos: claritromicina EV en sepsis y clindamicina EV en empiema.

Tanto en las neumonías aspirativas como en las profilaxis de cirugías gastrointestinales y tratamiento de infecciones intrabdominales se incluyó ornidazol EV. Además, en una de las neumonías aspirativas, se agregó a la terapia amikacina y vancomicina por sensibilidad de los microorganismos aislados.

En las infecciones urinarias, en todos los casos, salvo en uno, se utilizó la ceftriaxona como monoterapia; el tratamiento combinado implicó el uso de clindamicina EV ante un cultivo positivo para una enterobacteria.

En uno de los tratamientos de meningitis bacteriana, la ceftriaxona fue combinada con ampicilina EV y en el otro caso, que además presentaba colecistitis y endocarditis, se agregó al esquema ornidazol EV y gentamicina EV y por un cultivo confirmatorio se suspendió la ampicilina.

A continuación, se expresan los resultados obtenidos según la terapia con ceftriaxona se haya realizado en forma conjunta con otro antibiótico o no (figuras 1 y 2).

Discusión

El empleo de ceftriaxona en la profilaxis de infecciones post-quirúrgicas gastrointestinales no está contemplado en el protocolo sugerido por el Servicio de Infectología de nuestro hospital(1-2)

Los antibióticos de elección en la neumonía aspirativa son: clindamicina o ampicilina/sulbactam EV, con excepción de aquellos pacientes que padecen alcoholismo, diabetes o desnutrición donde se prefiere el uso de ceftriaxona y metronidazol. Sin embargo, en nuestro hospital no se tiene en cuenta esta salvedad y se utiliza en todos los casos la última opción. (1,3,4)

Habitualmente no contamos con metronidazol EV, y su ausencia es reemplazada por la alternativa sugerida en el vademecum del hospital, ornidazol EV. (5)

Por otro lado, como se pudo apreciar en los resultados obtenidos, las cefalosporinas de tercera generación (ceftriaxona), cumplen un rol muy importante en el tratamiento de las NAC.

Dentro de los factores de riesgo para el tratamiento de este tipo de neumonía, se considera la edad avanzada, situación que se presenta en nuestro hospital, en donde la mayoría de la población es anciana. Por otro lado, es necesario aclarar que hay dificultad de aislar al paciente sobre la base de los microorganismos más probables. Este último hecho se ve reflejado en el alto porcentaje de tratamientos empíricos obtenidos al recopilar los datos del microorganismo causal para iniciar la antibioticoterapia empírica (6,7)

De acuerdo a la clasificación propuesta por el American Thoracic Society, los pacientes con NAC se pueden dividir para su estudio en cuatro grupos según requieran o no internación (8).

Todos los pacientes fueron incluidos dentro del grupo 3 de esta clasificación (pacientes que requieren internación) subgrupo A (pacientes con antecedentes de enfermedad cardiopulmonar o factores modificantes como edad mayor a 65 años). El tratamiento empírico sugerido para esta categoría es el uso de un antibiótico beta-lactámico EV más un antibiótico macrólido EV o vía oral, otro esquema sería una fluoroquinolona antipneumocócica EV. (8)

FIGURA 1
Tratamiento combinado con un antibiótico

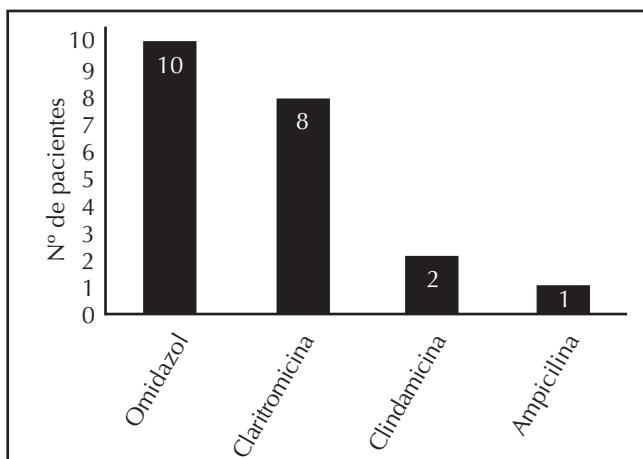
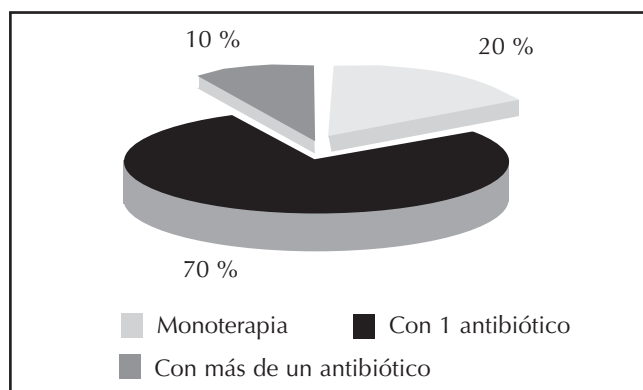


FIGURA 2
Uso combinado y en monoterapia



La Ceftriaxona es el antibiótico de elección en el tratamiento inicial de la meningitis bacteriana aguda. Su acción bactericida junto a la adecuada concentración en el líquido cefalorraquídeo, logra la esterilidad del mismo disminuyendo la morbimortalidad y las secuelas neurológicas, siempre que la antibioticoterapia se instaure rápidamente. Luego el tratamiento se modifica según los resultados de cultivos y sensibilidad de los microorganismos. En los dos casos de meningitis bacteriana aguda se indicó ceftriaxona. Un paciente se encontraba en la fase de tratamiento empírico y conjuntamente se administró ampicilina ya que todavía no había sido descartada la infección por *Listeria monocitogenes*. En el otro caso, por la presencia simultánea de colecistitis y endocarditis, la

ceftriaxona se combinó con ornidazol y gentamicina. Además se identificó streptococo agalactae de un hemocultivo, aunque no se obtuvo la sensibilidad del microorganismo, la indicación de ceftriaxona y gentamicina fue correcta debido a que estos antibióticos incluyen al s. agalactae dentro de su espectro de acción (9).

El manejo empírico de las infecciones urinarias sugerido por bibliografía, marca el empleo preferencial de fluorquinolonas y cotrimoxazol. La elección de estos antibióticos se basa en cuatro criterios básicos: una elevada actividad sobre cepas de E. coli, un importante porcentaje de eliminación urinaria y concentraciones plasmáticas adecuadas (para evitar bacteriemias), un mínimo efecto sobre la flora normal del organismo y la más baja toxicidad posible. En los últimos años, por la aparición de cepas resistentes a estos antibióticos y para asegurar el tratamiento más adecuado para cada caso, se hace hincapié en la necesidad de identificar al microorganismo causal y el cambio, de ser necesario, a otro antibiótico teniendo en cuenta la sensibilidad y los criterios antes mencionados.

El análisis de los pacientes internados por infección urinaria muestra un alto número de casos en donde se cuenta con el microorganismo causal aislado del urocultivo (5 de 7 casos). De estos, 4 contaban con el antibiograma correspondiente y los datos obtenidos de los mismo avalan la indicación de ceftriaxona, ya que el resto de los antibióticos a los cuales el microorganismo también era sensible, figuran dentro del listado de antibióticos de uso restringido del hospital (imipenem, piperacilina/tazobactam), que se reservan por su espectro para infecciones graves o microorganismos resistentes, entre otras consideraciones (9).

Conclusiones

Las prescripciones se ajustaron, en la mayoría de los casos, a las recomendaciones establecidas según la bibliografía en relación con las indicaciones, dosis y frecuencias utilizadas. (1,2,3,4,5,6,8,9,10,11).

Es de destacar, que a pesar de las ventajas que presenta la ceftriaxona y la importancia de su uso para el tratamiento de infecciones graves como la meningitis bacteriana y la NAC, sería de interés replantearse la realización de futuros estudios al respecto.

Bibliografía

1. Servicio de Infectología. Hospital de Clínicas "José de San Martín". Normas de profilaxis quirúrgicas, 1997.
2. Servicio de Infectología. Hospital Ramos Mejía. Guías para el uso de antimicrobianos, 2002.
3. Gilbert D, Moelling R, Sande M.. The Sanford Guide to antimicrobial therapy. Ed. Antimicrobial Therapy, Inc., 2003: 4-123.
4. Cheng E, Edmonston C, Hennen C, Johnson C, Kovalovic K, Lipchik R, Kehl S. "Antibiotic utilization guidelines-1997". MCW & FMLH Antibiotic Guide Froedbert & Medical College 1997. Disponible en URL [http://www.intmed.mcw.edu/drug/infection Rx.html](http://www.intmed.mcw.edu/drug/infection/Rx.html)
5. Comité de Farmacia y Terapéutica. Hospital de Clínicas "José de San Martín". Vademecum Hospitalario. 2002:21-22.
- 6.. Levison M, Bush L. "Peritonitis y otras infecciones intrabdominales". En Mandell, Douglas, Benett. "Enfermedades infecciosas. Principios y prácticas" vol 1. Buenos Aires: Editorial Panamericana, 1997: 807-809.
7. Zacher L. "Neumonía Adquirida en la Comunidad: Enemigo público número uno". En "Secretos de la Infectología" Buenos Aires: Editorial Mc Graw-Hill Interamericana, 2000:309-321.
8. Niederm M., Mandell L, Anzuito A, Bass J. American Thoracic Society, 2001; 163: 1730-1754.
9. Cabellos C, Navas E, Martinez Lacasa J, Gatell J. "Infecciones en el Sistema Nervioso Central". Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y microbiología Clínica. Protocolos Clínicos S.E.I.M.C. 1998. Disponible en URL <http://www.seimc.org/protocolos/clinicos/index.html>
10. Mensa J, Gatell J, Jiménez de Asta M, Prats G, Dominguez Gill A. Guía terapéutica antimicrobiana. Barcelona, España. Ed. Masson. 2002: 62-358.
11. Mandell G, Petri W. "Penicilinas, cefalosporinas y otros antibióticos -lactámicos". En Goodman & Gilman. "Las bases farmacológicas de la terapéutica". Vol. 2. Buenos Aires, Argentina. Ed. Mc Graw-Hill Interamericana, 1996:1158-1166.

Análisis de la prescripción al alta en pacientes hospitalizados: impacto clínico y económico

Rev. O.F.I.L. 2008, 18;2:25-34

RUIZ-LÓPEZ J*, CALLEJA HERNÁNDEZ MA**, GIMÉNEZ MANZORRO A***, SANJURJO SÁEZ M****

*Farmacéutico becario del Servicio de Farmacia del Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid

**Director de la Unidad Clínica de Gestión de Farmacia. Hospital Virgen de las Nieves de Granada

***Farmacéutico adjunto Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid

****Jefe de Servicio Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid

Resumen

Objetivo: Analizar las características y coste de la prescripción medicamentosa al alta de hospitalización, así como el ahorro que supondría la sustitución por su EFG u otra especialidad farmacéutica equivalente, en un hospital de nivel terciario.

Método: Se seleccionaron 595 pacientes mediante un muestreo de conglomerados con submuestreo. Las variables recogidas fueron: 1- Análisis de la prescripción (cuantificación de la medicación, principios activos y grupos terapéuticos más prescritos y posibilidad de prescripción por especialidades farmacéuticas genéricas). 2- Cálculo de coste y estimación de ahorro (Precio de venta al público y de especialidades equivalentes). 3- Calidad de la prescripción (adherencia a la guía y porcentaje de especialidades de utilidad terapéutica alta).

Resultados: 400 de los 576 pacientes recibieron medicación al alta, con una media de 4,71 por paciente. Se prescribieron 1885 especialidades y un 11,2% fue por principio activo, habiendo una disponibilidad de genéricos de un 37,55%. Los principios activos más prescritos fueron omeprazol, ácido acetil salicílico y furosemida con un 14,69% del total y los grupos terapéuticos destacados fueron sistema nervioso, aparato digestivo y metabolismo y aparato cardiovascular con 65,07% del total. Un 94,43% de las prescripciones pertenecieron a la guía y un 99,27% fueron de utilidad alta. El coste anual de la medicación prescrita fue de 1.593.395 euros y el ahorro con la sustitución genérica y terapéutica sería de 246.073 euros.

Conclusiones: Una prescripción por principio activo y una sustitución terapéutica y genérica, optimiza la prescripción en el hospital con el consiguiente ahorro para el paciente y el hospital.

Palabras clave: prescripción al alta, hospitalizados, especialidad genérica, equivalente terapéutico, coste, ahorro.

Correspondencia:

Dr. J. Ruiz-López

Hospital Universitario Gregorio Marañón

Doctor Esquerdo, 46 - 28007 Madrid (España)

e-mail: jorgeruizlo@telefonica.netw

Analysis of the prescription after discharge in hospitalized patients: clinic and economic impact

Summary

Objective: To assess the features and cost of the pharmaceutical prescription after hospital discharge, as well as the potential saving of the substitution by its generic or another equivalent pharmaceutical specialty at a third level hospital.

Method: 595 patients were recruited through conglomerate sampling with subsampling. The selected variables were: 1- Prescription analysis (measure of the medication, active principles and most prescribed therapeutical groups and possibility of prescription by generics). 2- Cost assess and saving estimate (retail price and of equivalent specialties). 3- Prescription quality (adherence to the guide and percentage of high therapeutic usefulness specialties).

Results: 400 of 576 patients received medication after discharge, with an average of 4,71 per patient. 1885 specialties were prescribed and the 11,2% was by generics, with a 37,55% of generics availability. Active principles most prescribed were omeprazol, acetilsalicilic acid and furosemide with a 14,69% of the total, and relevant therapeutical groups were nervous system, digestive system and metabolism and cardiovascular system with the 65,07% of the total. 94,43% of the prescriptions were included in the guide and 99,27% were of high usefulness. The annual cost of the prescribed medication was 1.593.395 euros and the saving with de generic and therapeutic substitution would be of 246.073 euros.

Conclusions: An active principle prescription and a therapeutical and generic substitution optimizes the hospital prescription with the consequent saving for the patient and the hospital.

Key Words: After discharge prescription, hospitalized, generics, therapeutical equivalent, cost, saving.

Introducción

La prescripción y sustitución de medicamentos son dos aspectos sometidos a estricta regulación en los países desarrollados de nuestro entorno. Con ello se pretende garantizar la adecuada transmisión de información entre el médico prescriptor y el farmacéutico dispensador, garantizando una identificación precisa de los medicamentos y respetando, en todo caso, el derecho a la información y a la intimidad del paciente (1,2).

El 31 de diciembre de 1996 se modificó la Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento, estableciendo un marco legal que permite la introducción de los medicamentos genéricos y de los precios de referen-

cia en nuestro país. Posteriormente la Orden SCO/2958/2003, de 23 de Octubre (3), determina los nuevos conjuntos de presentaciones de especialidades farmacéuticas y se aprueban los correspondientes precios de referencia.

En numerosas publicaciones se ofrecen referencias sobre las ventajas e inconvenientes del uso de medicamentos bajo denominación genérica, entre las ventajas destacan su menor coste, ya que no repercuten en costes de investigación y desarrollo, ni de promoción inicial, e identificación más segura del medicamento, pudiendo evitarse errores de prescripción y dispensación por asociación de especialidades similares (4). Del mismo modo aporta una información rápida y clara, que

facilita la búsqueda sobre interacciones, posología, efectos adversos, contraindicaciones, etc. Las oficinas de farmacia pueden disponer de un stock más racional y finalmente los pacientes identifican mejor el medicamento y pueden relacionarlo con alergias, prescripción simultánea, etc.

Por otro lado, la prescripción de medicamentos genéricos no influye negativamente en la investigación farmacéutica, ya que precisamente los países con mayor mercado y prescripción de genéricos son aquellos que más invierten en investigación y desarrollo.

A nivel internacional, la razón existente para permitir la sustitución genérica o terapéutica es el ahorro en costes sanitarios. Sin embargo, determinadas políticas de sustitución en otros países pueden producir beneficios adicionales, tanto para los farmacéuticos que, en algunos casos, pueden disminuir sus stocks, como para los consumidores, a los que se les da la posibilidad de elegir cuando tienen que participar en el pago de los medicamentos (5,6).

En la mayoría de los países que permiten la sustitución de forma generalizada, el médico puede prohibirla en casos concretos, haciéndolo constar de forma explícita en la receta. También es frecuente que dichos médicos obtengan incentivos o penalizaciones en función de las prescripciones genéricas que realizan.

Las obligaciones del farmacéutico en la sustitución, oscilan desde la necesidad de consultar al médico y al paciente, hasta la de dispensar el más barato, sin informar al prescriptor. Los médicos no suelen estar obligados a informar al paciente sobre la posibilidad de sustitución (7,8).

La prescripción de especialidades farmacéuticas genéricas (EFG) y la aplicación de la normativa de los precios de referencia, reducen considerablemente el gasto farmacéutico. Desde aquí contemplaremos la posibilidad de llevar a cabo también una sustitución terapéutica mediante un programa de intercambio terapéutico, procediendo a la sustitución de un fármaco por otro alternativo, cuando exista evidencia de ser la mejor opción para el paciente (9).

El objetivo principal de este estudio es ana-

lizar las características y coste de la prescripción medicamentosa al alta de hospitalización, así como el ahorro que supondría la sustitución por su EFG u otra especialidad farmacéutica equivalente, en un hospital de nivel terciario. Como objetivos secundarios se determinará la calidad de la prescripción global y por especialidades.

Método

Se trata de un estudio descriptivo transversal realizado en un hospital de nivel terciario, desde Abril a Noviembre del año 2003, que forma parte del trabajo de investigación: Problemas relacionados con los medicamentos en usuarios de Servicios de Urgencias hospitalarios, proyecto financiado por una beca FIS.

En el estudio se incluyeron todos los pacientes dados de alta tras hospitalización en un hospital general de nivel terciario, excluyendo la atención infantil y obstétrica para homogeneidad de los resultados y datos.

Los criterios de exclusión fueron: Pacientes con síntomas de intoxicación aguda voluntaria por medicamentos (autólisis), pacientes que carecían de informe médico al alta, aquellos perdidos por fuga o similar y éxitus.

Para decidir el tamaño de la muestra, se realizó un muestreo de conglomerados con submuestreo, con probabilidades iguales y sin reemplazo en primera etapa y con muestreo sistemático en segunda etapa, siendo los conglomerados los días y seleccionando dentro de cada día una muestra sistemática de pacientes dados de alta en los diferentes servicios. Dentro de un período de estudio concreto, se determinó el tamaño de la muestra de acuerdo al promedio de pacientes dados de alta tras hospitalización en el año 2001, para un error máximo admisible determinado y con una confianza del 95%. El principal inconveniente a la hora de determinar este tamaño radicó en aproximar la variabilidad dentro de los conglomerados y la variabilidad entre conglomerados, de cada variable involucrada. Teniendo en cuenta que el número de pacientes que fueron dados de alta ese año fue de 7.934 (contando con los criterios de exclusión), con un error de 0,01 y un paso sistemático de 3, se

estimó que el número de pacientes incluidos fuese 595.

El análisis estadístico se llevó a cabo con el programa SPSS v11.5. Con este programa, se cruzaron los principios activos y los grupos terapéuticos más prescritos con la edad y el sexo para ver si condicionaban de alguna manera la prescripción.

Variables del estudio

1.- Análisis de la prescripción. Después de calcular el número de pacientes que debían incluirse en el estudio, se recogieron aquellos que recibieron medicación al alta y se cuantificó la misma, organizando los medicamentos por grupos terapéuticos y principios activos más prescritos. Finalmente se hizo una recopilación de las especialidades prescritas, la posibilidad de prescripción por EFG y la prescripción real por principio activo. Para este análisis se ha consultado la Base de Datos del Medicamento del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos en su versión multimedia y perteneciente al año 2003 (10).

2.- Cálculo del coste y estimación del ahorro. Se ha registrado el precio de venta al público (PVP) de todas las especialidades farmacéuticas prescritas, el PVP de las especialidades que tuvieran EFG en el mercado, PVP de aquellas que, bajo la normativa de los precios, habían sufrido modificación y PVP de las especialidades equivalentes, tras estudiar los posibles cambios dentro del programa de intercambio terapéutico. Del mismo modo se utilizó la Base de Datos del Medicamento y además se consultó el programa de equivalentes terapéuticos del hospital Son Dureta (11).

3.- Calidad de la prescripción en el hospital. Se calculó el porcentaje de fármacos prescritos que eran de utilidad terapéutica alta y el grado de adherencia a la guía farmacoterapéu-

TABLA 1

Subgrupos terapéuticos más utilizados

GRUPO TERAPÉUTICO		Frecuencia	%
N.- Sistema nervioso		427	22,65
N05BA	Ansiofíticos: benzodiazepinas	106	24,82
N02BB	Analgésicos y antipiréticos: pirazolonas	51	11,94
A.- Aparato digestivo y metabolismo		382	22,26
A02BC	Antiulcerosos: inhibidores de la bomba de protones	171	44,76
C.- Aparato Cardiovascular		380	20,16
C09AA	Inhibidores de la angiotensina-convertasa, solos	76	20
C03CA	Diuréticos de techo alto: sulfamidas, solas	65	17,1
B.- Sangre y órganos hematopoyéticos		211	11,2
B01AC	Antiagregantes plaquetarios (excl. Heparina)	106	50,24
J.- Terapia antiinfecciosa vía sistémica		156	8,27
J01CR	Combinaciones de penicilinas, Incl. Inhibidores de beta-lactamasa	29	18,59
J01MA	Quinolonas antibacterianas: fluoroquinolonas	29	18,59
R.- Aparato respiratorio		123	6,52
R03BB	Antiasmáticos: anticolinérgicos	37	30,1
R03AC	Antiasmáticos: agonistas beta2-adrenérgicos selectivos inhalados	25	20,32
H.- Terapia hormonal		58	3,08
H02AB	Corticosteroides sistémicos, solos: glucocorticoides	49	84,48
M.- Aparato locomotor		56	2,97
M01AB	Antiinflamatorios: derivados de ácido acético y acetamida	38	67,86
L.- Terapia antineoplásica y agentes inmunomoduladores		42	2,29
L04AA	Inmunosupresores selectivos	25	59,52
S.- Órgano de los sentidos		14	0,74
S01BA	Oftalmológicos antiinflamatorios: corticosteroides, solos	7	50
D.- Terapia dermatológica		12	0,64
D01AA	Antibióticos	6	50
V.- Varios		11	0,58
V03AE	Fármacos antihiperpotasémicos y antihiperfosfatémicos	10	90,91

TABLA 1 (cont.)
Subgrupos terapéuticos más utilizados

GRUPO TERAPÉUTICO		Frecuencia	%
G.- Terapia genitourinaria, incluidas hormonas sexuales		9	0,48
G04BC	Disolventes de cálculos urinarios	3	33,3
P.- Antiparasitarios, insecticidas y repelentes		3	0,16
P01AB	Nitroimidazoles	3	100
TOTAL		1.885	100

tica (GFT) mediante el porcentaje de uso de especialidades de utilidad terapéutica alta/baja y el grado de adherencia a esta guía del hospital.

4.- Comparación entre especialidades. Se tuvieron en cuenta todas las variables anteriores y se realizó un estudio comparativo entre especialidades.

Resultados

Se incluyeron 576 pacientes, de los cuales, tan sólo se perdió un paciente por éxitus. De esos 576 pacientes, 328 fueron hombres (56,94%), cuya media de edad fue de 56,3 años y 248 fueron mujeres (43,06%) cuya media de edad fue de 59,3 años. De los 576 pacientes estudiados, 400 recibieron medicación al alta (68,44%), no recibiendo ninguna los restantes (n=176, 30,56%).

Centrándonos en los pacientes que fueron ingresados en los diferentes servicios del hospital, se contabilizaron un total de 1885 medicamentos prescritos al alta, siendo el número medio de medicamentos por paciente al cual se le prescribió medicación de 4,71 y el número medio de medicamentos en los pacientes totales del estudio de 3,27. La distribución de medicamentos en los pacientes a los cuales se les prescribió alguna medicación fue la siguiente: 42 pacientes (7,29%) fueron dados de alta con un medicamento, 74 pacientes (12,85%) con dos medicamentos, 56 pacientes (9,72%) con tres, 46 pacientes (7,98%) con cuatro, 44 pacientes (7,64%) con cinco, 34 (5,90%) pacientes con seis, 33 pacientes (5,73%) con siete, 20 pacientes (3,47%) con ocho, a 16 pacientes (2,77%) se

les prescribió nueve medicamentos, a 14 pacientes (2,43%) diez, a 8 pacientes (1,39%) once y a 13 pacientes (2,26%) doce fármacos.

En la Tabla 1 se muestra la utilización de los grupos terapéuticos, siendo el sistema nervioso (22,65%) el más utilizado, y en la Tabla 2 los principios activos, de siendo el omeprazol el prescrito con mayor frecuencia (8,22%).

El número de medicamentos totales fue de 1885, siendo la proporción de especialidades farmacéuticas genéricas (EFG) escasa (37,55%) lo que supone 708 especialidades de las 1885 prescritas. La prescripción de esas especialidades por principio activo también fue muy escasa, sólo 211 prescripciones de las 1885 totales fueron prescritas por DOE (11,19%).

De las 267 especialidades prescritas para los pacientes hospitalizados, 6 fueron de UTB (Utilidad terapéutica baja) y 261 de UTA (Utilidad terapéutica alta), 55 no estaban incluidas en la Guía Farmacoterapéutica del hospital y 212 estaban dentro de la GFT.

Por lo tanto, tras analizar el coste que supuso toda la prescripción en los 576 pacientes hospitalizados que se estudiaron, se obtuvo que el valor de dicha medicación ascendía a 29.429 euros, siendo de 28.172 euros tras aplicarse la sustitución por EFG y la normativa de los precios de referencia. Finalmente se obtuvo un coste de 25.000 euros al aplicarse el programa de intercambio terapéutico.

Al estudiar el coste de la prescripción por paciente vemos que el total fue de 51,09 euros por paciente, descendiendo la cantidad a 48,90 euros y 43,20 euros dependiendo de la sustitución aplicada.

Al extrapolar el resultado a un año, obtenemos que el gasto tras el alta hospitalaria sería de 1.593.394,92 euros frente a los 1.525.093,2 euros ó 1.347.321,6 euros que supondría la aplicación de un programa de intercambio terapéutico.

Por tanto, el ahorro que supondría la sustitución por EFG y la aplicación de la normativa de los precios de referencia sería de 68.301 euros y de 246.073,32 euros si se llevara a

TABLA 2
Principios activos más prescritos

Principio Activo	Frecuencia	%	% Acumulado
Omeprazol	153	8,12	8,12
AAS	67	3,55	11,67
Furosemida	57	3,02	14,69
Metamizol	51	2,71	17,4
Lorazepam	40	2,12	19,52
Paracetamol	37	1,96	21,49
Nitroglicerina	36	1,91	23,4
Clopidogrel	35	1,86	25,25
Simvastatina	31	1,64	26,9
Enoxaparina	31	1,64	28,54
Acenocumarol	31	1,64	30,19
Clorazepato Dipotasico	29	1,54	31,72
Captoprilo	29	1,54	33,26
Amoxicilina/Clavulanico	29	1,54	34,8
Lactulosa	25	1,33	36,13
Ipratropio Bromuro	25	1,33	37,45
Insulina Hum/Isofanica	24	1,27	38,73
Prednisona	23	1,22	39,95
Atenolol	21	1,11	41,06
Amlodipino	21	1,11	42,18
Lormetazepam	20	1,06	43,24
Sulfametoxazol/Trimetoprim	19	1,01	44,24
Risperidona	19	1,01	45,25
Ranitidina	19	1,01	46,26
Lisinopril	18	0,95	47,21
Bromazepam	18	0,95	48,17
Salmeterol	17	0,9	49,07
Hierro (li)	17	0,9	49,97
Deflazacort	17	0,9	50,88
Ketorolaco	16	0,85	51,72
Enalaprilo	16	0,85	52,57
Tramadol	15	0,8	53,37
...			
Otros	879	53,37	100
	1.885	100	100

cabo una adecuada política de intercambio terapéutico.

En la Tabla 3 se detalla de forma minuciosa cuál fue la prescripción de cada una de las especialidades, así como la evaluación del

impacto clínico y económico.

Finalmente, se cruzaron los principios activos que tenían mayor relevancia, los grupos terapéuticos más prescritos y los tramos de edad más significativos (tabla 4). En estos resul-

TABLA 3
Prescripción detallada por especialidades

	Total Pacientes	Con medicación	% Con medicación	Sin medicación	% Sin medicación	Medics/pac	Medics/pac con medic	Total medicamentos	% respecto total medics	Existencia EFG	% EFG/ Total	Prescrito por PA	% PA/Total	PVP Total (?)	PVP ref/EFG (?)	PVP IT (?)	Ahorro (?)	% Ahorro anual (euros)
Psiquiatría																		
Total	53	49	92,5	4	7,55	2,98	3,22	158	8,38	43	27,21	4	2,53	4268,09	4180,07	4185,83	87,66	3,05%
Especialidades quirúrgicas																		
Total	160	69	43,1	91	56,9	1,34	3,11	215	11,4	94	43,72	29	13,5	2625,22	2494,29	2349,18	263,17	9,60%
Especialidades médicas																		
Total	243	197	81,1	46	19,9	4,48	5,53	1098	57,8	412	37,79	129	11,8	17776,3	16734,1	14058,3	2036,1	71,06%
COT y Rehabilitación																		
Total	40	34	85	6	15	2,27	2,67	91	4,83	52	57,14	18	19,8	1222,11	1207,78	1185,39	36,72	1,28%
Obstetricia y Ginecología																		
Total	11	0	0	11	100	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Oftalmología																		
Total	3	3	100	0	0	3,3	3,3	10	0,53	3	30	1	10	31,85	20,9	20,9	10,95	0,38%
Oncología																		
Total	41	28	68,3	13	31,7	4,51	6,6	185	10	73	39,45	28	15,1	3505,45	3535,07	3200,29	395,16	13,45%
Otras unidades																		
Total	20	18	90	2	10	6,4	7,1	128	6,79	22	17,18	7	5,47	12452,5	12363,3	12363,2	89,35	3,20%

Medics: Medicamentos; pac: paciente; EFG: Especialidad farmacéutica genérica; PA: Principio activo; PVP ref: Precio de referencia; IT: Intercambio terapéutico; COT: Cirugía ortopédica y traumatología

tados se observa que la prescripción de algunos principios activos depende de la edad del paciente, sin embargo, el sexo del paciente no resulta un factor tan influyente.

Discusión

El número de prescripciones por principio activo en este hospital general de nivel terciario es escaso, suponiendo sólo un 11,19% de media en los distintos servicios del hospital. Al tratarse un hospital que no entrega recetas al alta, ya sea por ingreso hospitalario, por urgencias o por el paso por las consultas externas, será el médico de familia quien tenga la última palabra a la hora de prescribir un medicamento, pero se podría facilitar un mayor consumo de especialidades genéricas si ya desde el hospital se prescribiera por principio activo en vez de por nombre comercial.

La contención del gasto farmacéutico (12),

es una preocupación en todos los países de la Unión Europea, habiéndose establecido en ellos una serie de medidas que con frecuencia son comunes en varios países. Entre ellas destaca la inclusión de medicamentos en listas negativas (Países Bajos, Irlanda, Reino Unido y Alemania) o la exclusión de las positivas (Bélgica, Dinamarca, Francia, Grecia, Italia y Portugal); otras medidas aplicadas son la variación de la aportación del usuario; el fomento de la prescripción de medicamentos genéricos (Dinamarca, Países Bajos y Reino Unido); el control de precios (Bélgica, Francia, Italia, Portugal y Grecia); la fijación de precios de referencia, por encima de los cuales no será reembolsable el medicamento (Alemania, Países Bajos y Suecia); acuerdos con la industria farmacéutica en cuanto a porcentajes destinados a publicidad de fármacos y control de beneficios de las compañías

TABLA 4

Significancia estadística (Resultados estadísticamente significativos para valores de $p < 0,05$)

Medicamento	Sexo	Gr.edad	Servicio
	p		
Omeprazol	0,092	0	0
AAS	1	0	0
Furosemida	0,197	0	0
Metamizol	0,219	0,072	0
Lorazepam	0,29	0,023	0
Antiulcerosos A02BC	0,569	0	0
Antiagregantes B01AC	0,172	0	0
Ansiolíticos N05BA	0,27	0	0
IECAs C09AA	0,93	0,027	0
Diureticos C03CA	0,696	0	0

(-Reino Unido)-, y medidas destinadas a persuadir a los médicos para que no prescriban por encima de ciertos límites como sucede en el Reino Unido y Alemania (13).

El principal problema para la implantación en España de los genéricos de forma significativa es la escasa tradición en la utilización de los mismos, debida en gran parte a la escasa información de los profesionales sanitarios y a que no exista una lista oficial de medicamentos genéricos (14,15).

En un estudio realizado en centros de salud de Barcelona, Valles JA. et al (16) evaluaron el grado de aceptación por parte de los pacientes en el cambio de especialidades comerciales

por sus EFG. Un 98,9 % de estos pacientes aceptaron el cambio y de los que lo rechazaron, un 40% fue por consejo de otros médicos (especialistas, privados...). En otro estudio Casado S. et al (17), concluyeron que el 71 % de los pacientes intervenidos aceptó el cambio a EFG. Del 29% restante, un 67% prefirió consultarlo con su médico previamente y la mitad de éstos conocían lo que era una EFG. La realización de sesiones terapéuticas sobre el uso de EFG mejoraría la prescripción.

Torralba M. et al (18), realizaron un estudio para analizar el grado de implantación de las EFG en España y en Cataluña, y conocer el ahorro real generado por las EFG, así como la capacidad máxima de ahorro teórica generable a partir de los genéricos disponibles, en el que concluyeron que a pesar de la escasa tradición, se están realizando esfuerzos por

una rápida implantación a la hora de prescribir EFG.

En nuestro estudio los tres grupos más prescritos fueron los siguientes: N (Sistema nervioso) con un 22,65% de la prescripción, el grupo A (Aparato digestivo y metabolismo) con un 22,26% y el C (Aparato cardiovascular) con un 20,16%.

En pacientes hospitalizados sólo encontramos un 37,55% de prescripción de EFG, pudiéndose realizar esta prescripción hasta en un 50% de las especialidades. Los principios activos más prescritos fueron: omeprazol (8,12%), AAS (3,55%), furosemida (3,02%), metamizol (2,71%) y lorazepam (2,12%).

Siguiendo con la descripción encontramos una correcta prescripción de medicamentos de utilidad terapéutica alta/baja. En este sentido la prescripción dentro del hospital es bastante buena porque tan solo un 0,63% son prescripciones de medicamentos de utilidad terapéutica baja en hospitalizados.

Otra de las herramientas utilizadas en el control del Uso racional del medicamento es la Guía farmacoterapéutica del hospital, recogida y estudiada por la Comisión de Farmacia y terapéutica. Este documento es de gran utilidad para el médico prescriptor para tomar decisiones a la hora de instaurar un nuevo tratamiento para el paciente. Conviene que la prescripción del médico sea lo más ajustada al grupo de medicamentos seleccionados en la Guía farmacoterapéutica del hospital, en ese sentido un 94,3% en los médicos de nuestro estudio se ajustaron a este documento.

En pacientes hospitalizados, el estudio económico se realizó teniendo en cuenta los distintos servicios estudiados, y más concretamente los grandes grupos de especialidades. El coste total fue de 1.593.394,92 euros y se esperaba un ahorro a lo largo de un año de 246.073,32 euros aplicando las diversas sustituciones.

Las especialidades que más ahorro produjeron en el gasto farmacéutico fueron las siguientes: Especialidades médicas (71,0%), Oncología (13,5%) y especialidades quirúrgicas (9,5%). El hecho de que un 71% de este ahorro se concentre en especialidades médicas es lógico ya que son las especialidades que más fármacos prescriben debido a la complejidad de las patologías que tratan. Dentro de las especialidades médicas es en cardiología y medicina interna donde, siguiendo una correcta política de uso de genéricos y un programa de intercambio terapéutico, se puede conseguir un mejor resultado. Las especialidades médicas junto con el grupo de otras unidades (programa de enfermedades infecciosas...) y psiquiatría son las que contribuyeron en mayor medida al gasto farmacéutico con un 42,4%, 29,7% y un 10,2% respectivamente.

El gasto farmacéutico se está incrementando en los últimos años a pasos agigantados, pero actualmente existen varias herramientas para obtener un uso racional del medicamento. Una prescripción ideal por parte del mé-

co sería aquella en la que en el informe al alta del paciente apareciese toda su medicación por principio activo, para así estar más familiarizados con ellos y poder prescribir las EFG correspondientes en el caso de que existieran. Desde aquí proponemos la divulgación de listados de EFG genéricos actualizados de manera frecuente y la utilización de programas de intercambio terapéutico como serias medidas para mejorar la prescripción médica y controlar el gasto farmacéutico.

Bibliografía

1. EDSAM, editores. Genéricos. Claves para su conocimiento y comprensión. Madrid: Editores médicos; 1999.
2. Benjamin F, Banahan III. Generis substitution of NTI drugs: Sigues for formulary Comite consideration. *Formulary* 1998; 33: 1082-96.
3. ORDEN SCO/2958/2003, de 23 de Octubre, por la que se determinan los nuevos conjuntos de presentaciones de especialidades farmacéuticas y se aprueban los correspondientes precios de referencia.
4. Vidal J, De Andrés M. Los farmacéuticos apuestan por los medicamentos genéricos. 2003 en: URL.: http://www.acceso.com/display_release.html?id=9615
5. Substitution: une loi entre compromis et faux-semblants. *Rev Prescrire* 1999; 19 (192): 119-20.
6. Italian agreement on substitution. *SCRIP* 1998; 2998:4.
7. Lemye R. Generic drugs. *Rev Med Brux.* 2000 Sep; 21 (4): A273-5.
8. Rataboli PV, Garg A. Confusing brand names: nightmare of medical profesion. *J Postgrad Med.* 2005 Jan-Mar; 51 (1):13-6.
9. Ordoñas JP, Climente M, Poveda JL. Selección de medicamentos y Guía Farmacoterapéutica En: "Farmacia Hospitalaria" 3ª Edición. págs.63-79. Doyma SL, 2002.
10. Open database: Base de Datos del Medicamento. [Base de datos en internet]. España (ES): Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. - [citado 01-01-2004]. Disponible en: www.portalfarma.com

11. Programa de Equivalentes terapéuticos. 2ª Edición. 1999. Comisión de Farmacia y Terapéutica. Hospital Son Dureta.
12. Calvo MJ, Iñesta A. Impacto de una estrategia de intervención en la prescripción de genéricos en un área de atención primaria. *Atención primaria* 1999;23(7):419-24.
13. Iñesta A. La prestación farmacéutica en el Sistema Nacional de Salud. Madrid: Escuela Nacional de Sanidad, 1995.
14. Zara C, Torralba M, Sotoca JM, Prat A, Faixedas MT, Gilabert A. The impact of new drug introduction on drug expenditure in primary health care in Catalunya, Spain. *Ann Pharmacother*. 2005 Jan;39(1):177-82.
15. Fernandez Liz E, Rodriguez Cumplido D, Diogene Fadini E; Grupo de Estudio de la Prescripción Inducida. Induced prescription from reference hospital Universitari Vall d'Hebron to general practitioners. *Aten Primaria*. 2004;33(3):118-23
16. Valles JA, Barreiro M, Cereza G, Ferro JJ, Martínez MJ, Cucurull E y col. Aceptación de los fármacos genéricos en equipos de atención primaria: Efectos de una intervención educativa y de los precios de referencia. *Gac Sanit* 2002;16 (6):505-10
17. Casado S, Sagardiu JK, Lacalle M. Substitution of generics for brand medicines in primary care centers. *Atención Primaria* 2002;30 (6):343-49.
18. Torralba M, Gilabert A, Peláez J, Faixedas MT. Implantación de medicamentos genéricos (EFG) en España y Cataluña: posibilidades de ahorro. *Atención primaria* 2000;26(4):210-15.

Consejería farmacéutica: una experiencia en pacientes con Síndrome Coronario Agudo en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins

Rev. O.F.I.L. 2008, 18;2:35-42

NUÑEZ ARAOZ ME*, VICENTE ALFARO M*, JUÁREZ EYZAGUIRRE J**, ALVAREZ RISO A***

*Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (H.N.E.R.M. – EsSalud). Perú

**Facultad de Farmacia y Bioquímica – UNMSM. Perú

***Red Sudamericana de Atención Farmacéutica

Resumen

En este trabajo evaluamos dos grupos de pacientes con diagnóstico de ingreso de “síndrome coronario agudo”, con el objetivo de conocer cual era el nivel de conocimiento de la medicación: acción del medicamento, modo, frecuencia de administración y posibles efectos secundarios. Para esto, se utilizó una Guía de Consejería Farmacéutica con sus respectivos tests y formatos de Intervención Farmacéutica; elaborados y validados por los investigadores. Un grupo control lo conformaron 33 pacientes, mientras que al grupo de estudio 32 pacientes. Aplicando las pruebas estadísticas de T2 de Hotelling y su correspondiente F de Snedecor; encontramos que el grupo de estudio, con Consejería Farmacéutica, presenta una diferencia significativa del nivel de conocimiento del medicamento con respecto al grupo control, en un tiempo de evaluación máximo de 50 días.

Palabras claves: Consejería Farmacéutica, Síndrome Coronario Agudo.

Pharmaceutical Council: an experience in patients with acute coronary syndrome at the Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins

Summary

In this investigation we compared two groups of patients with Acute Coronary Syndrome as diagnosis to measurement the level of knowledge about medications: action, possible secondary effects, way and frequency of administration. In order to do it we use the Guide of Pharmacist Counseling with its respective Test and Formats which had been elaborated and validated by ourself, the investigators. For the control group had a population of 33 patients while the group of study were 32 patients, from all of them, by the statistical tests of T2 of Hotelling and its corresponding one F of Snedecor; we obtained that the group of study with the Counseling Pharmacist presents a significant difference with regard to level of knowledge about medicines in contrast to the control group in 50 days as maximum time.

Key words: **Counseling Pharmacist, Acute Coronary Syndrome.**

Introducción

La mayoría de farmacéuticos, erróneamente conceptualizan la Consejería Farmacéutica sólo como la interpretación de la receta, parte de la dispensación, luego que el médico emite la prescripción, sin considerar que la interpretación es sólo la punta del iceberg. La Consejería Farmacéutica tiene como objetivo mejorar el nivel de conocimiento del paciente sobre de su medicación y el grado de cumplimiento del tratamiento farmacológico.

En los servicios asistenciales (hospitales) de nuestro país, la Consejería Farmacéutica forma parte del programa de autocuidado del paciente, con la participación de otros profesionales de la salud (médico, enfermera, nutricionista, obstetrix). Para integrar la Consejería Farmacéutica al programa de autocuidado, es necesario redirigir presupuestos para solventar el costo operativo de esta herramienta de la Atención Farmacéutica.

El desarrollo de una Guía para la Consejería Farmacéutica, ayudará al sistema de gestión para su perfeccionamiento; el cual, por ser

medible puede ser auditable, es decir que los procesos y procedimientos podrán ser certificados.

Materiales y método

2.1 Sujetos de estudio

La población de estudio fueron 265 pacientes del Servicio de Cardiología del H.N.E.R.M. ingresados con diagnóstico de Síndrome Coronario Agudo (SCA) en el periodo de mayo del 2005 hasta mayo de 2006, con un promedio de ingreso mensual de 25 pacientes.

2.2 Criterios

Criterios de Inclusión:

- 1.- Pacientes hospitalizados en la Unidad de Cuidados Generales con ingreso de SCA no debutante.
- 2.- Pacientes con alta hospitalaria en el Servicio de Cardiología.
- 3.- Pacientes adultos maduros mayores de 40 años
- 4.- Pacientes en estado de lucidez (LOTEP)
- 5.- Pacientes con consentimiento informado

Criterios de Eliminación:

- 1.- Pacientes transferidos a otro servicio.
- 2.- Pacientes que ingresaron a un procedimiento quirúrgico.
- 3.- Pacientes que residían en provincias.
- 4.- Pacientes que participaron en la prueba piloto.
- 5.- Pacientes que reingresaron al servicio de Cardiología antes de terminar el periodo Post Consejería.

2.3 Método de la investigación

Este es un estudio de tipo experimental prospectivo.

Durante 90 días, a los 65 pacientes que ingresaron recibieron la información acerca de la Consejería Farmacéutica y aceptaron participar, mediante la firma del consentimiento informado; a estos se les aplicó el primer test (test 0 o test pre consejería).

Al grupo de estudio (número de ingreso par) se le brindó de 3 a 4 sesiones de Consejería Farmacéutica usando la Guía para la Consejería Farmacéutica. El número de sesiones de la Consejería Farmacéutica dependía del grado de asimilación por el paciente. Luego del alta hospitalaria, se realizaron visitas domiciliarias periódicas y coordinadas, en cada visita se midió el nivel de conocimiento aplicando los test (test 2, 3 y 4) donde se realizaron intervenciones de seguimiento para responder a las preguntas del paciente, estas intervenciones fueron puntuales. Las actividades realizadas en cada visita domiciliaria se desarrollaron según la Guía para la Consejería Farmacéutica.

Al grupo control (número de ingreso impar) se le brindó 01 sesión acerca de la enfermedad y medicamentos en el momento del alta, después se aplicó el segundo test asistido (test 1 o test post consejería). Luego, previa coordinación, se realizaron las visitas domiciliarias periódicas tal como se realizó al grupo de estudio. Después del último test (test 4) se le brindó la Consejería Farmacéutica en una sesión usando el rotafolio, se absolvieron preguntas y facilitó formatos de ayuda para el cumplimiento de la terapia.

Resultados

Respecto al nivel de conocimiento acerca de la acción del medicamento:

T^2 de Hotelling = 283.37 $F(5,59) = 53.08$
 Valor de probabilidad de $p = 1.4E^{-20} < 0.05 = \alpha$, se concluye en aceptar que el perfil del grupo estudio difiere significativamente del perfil del grupo control (Gráfico 1).

Respecto al nivel de conocimiento acerca del modo de administración del medicamento:

T^2 de Hotelling = 430.77 $F(5,59) = 80.68$
 Valor de probabilidad de $p = 4.40E^{-25} < 0.05 = \alpha$, se concluye en aceptar que el perfil del grupo estudio difiere significativamente del perfil del grupo control (Gráfico 2).

Respecto a la frecuencia horaria de administración del medicamento:

T^2 de Hotelling = 64.33 $F(5,59) = 12.05$
 Valor de probabilidad de $p = 4.67E^{-08} < 0.05 = \alpha$, se concluye en aceptar que el perfil del grupo estudio difiere significativamente del perfil del grupo control (Gráfico 3).

Respecto a los efectos secundarios, se obtuvo un:

T^2 de Hotelling = 737.12 $F(5,59) = 138.06$
 Valor de probabilidad de $p = 3.12E^{-31} < 0.05 = \alpha$, se concluye en aceptar que el perfil del grupo estudio difiere significativamente del perfil del grupo control (Gráfico 4).

En cuanto al perfil general de conocimientos de los pacientes de los dos grupos:

T^2 de Hotelling = 826.31 $F(5,59) = 154.77$
 Valor de probabilidad de $p = 1.40E^{-32} < 0.05 = \alpha$, se concluye en aceptar que el perfil del grupo estudio difiere significativamente del perfil del grupo control (Gráfico 5)

Para finalizar, se realizó un análisis de tendencia para determinar qué tiempo se recomienda para realizar nuevamente el proceso de Consejería Farmacéutica, que evidenció que el último tiempo (T4) es el límite para realizar otra Consejería pues los pacientes del grupo de estudio presentaron un descenso hasta un 42,60% que el valor más bajo en el perfil general de conocimiento; además, esto debe correlacionarse en el análisis de confiabilidad-validez, porque en dicho tiempo el coeficiente de Spearman-Brown resultó negativo (Tabla 1).

Discusión y conclusiones

En todos los gráficos que resultan del formato test (gráficos 1, 2, 3 y 4), los puntos T0 del

GRAFICO 1

Resultados respecto al nivel de conocimiento acerca de la acción del medicamento

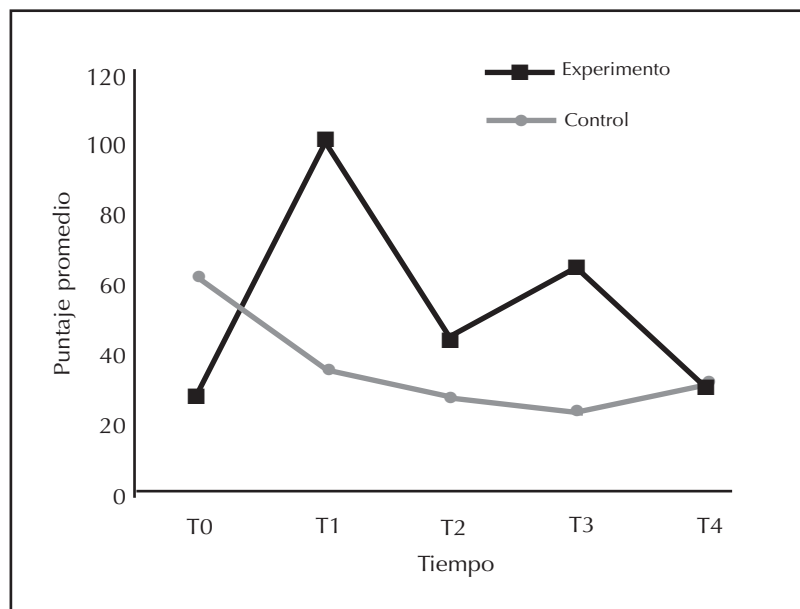
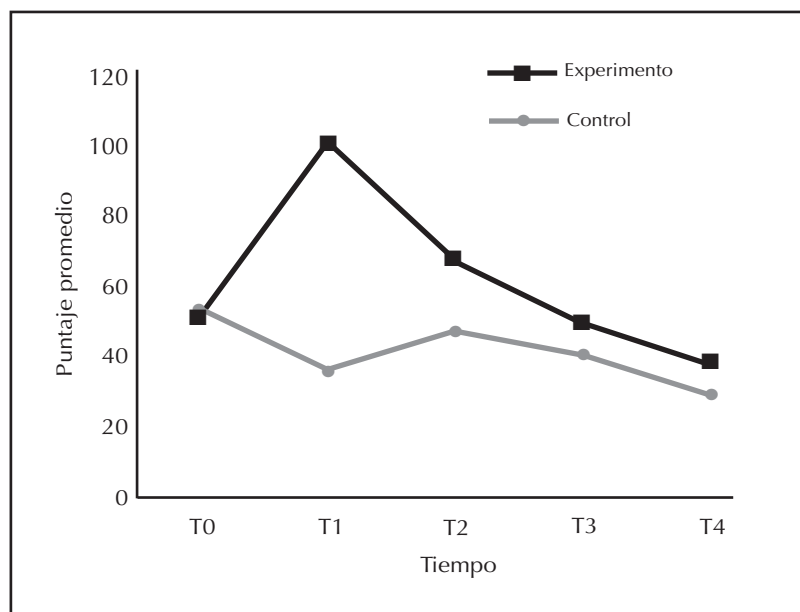


GRAFICO 2

Resultados respecto al nivel de conocimiento acerca del modo de administración del medicamento



grupo de estudio y control son los más bajos; evidenciando el escaso conocimiento que los pacientes tienen acerca de su medicación a pesar de no ser la primera vez que lo consumen.

En general, en todos los gráficos, se observa

como el conocimiento del grupo de estudio tiene un punto máximo T1, este punto refleja la retención de información que tiene el paciente justo después de terminada la Consejería Farmacéutica, estos altos valores de conocimiento pueden mejorar el cumplimiento de la medicación. Los puntos T2, T3, T4 de estos gráficos representa las intervenciones de seguimiento en el domicilio realizadas para conseguir los 03 test pos Consejería, las intervenciones de seguimiento no son una nueva Consejería; por ello se observa que la curva sigue una caída natural, que es mayor a partir de los puntos T3 y refleja la necesidad de una nueva Consejería Farmacéutica.

En la gráfica 1, se expresa el nivel de conocimiento de la acción del medicamento, la caída en el punto T2 del grupo de estudio es mucho mayor que en los demás gráficos, debido a que se emplearon datos extremos de un porcentaje de pacientes. Sin embargo, en el mismo gráfico se observa que el conocimiento del grupo de estudio nuevamente se eleva en el punto T3; eso, según los mismos pacientes, está relacionado a la frecuencia horaria y al tipo de dieta a la que estuvieron acostumbrados en el hospital.

Según Hayes RB (2), los métodos para lograr la mejora del cumplimiento son muy

complejos y no muy efectivos, la innovación es necesaria para asistir a los pacientes para que sigan la medicación necesaria.

La relevancia significativa de la Consejería Farmacéutica se demuestra en los resultados

estadísticos, donde se observa que el conocimiento de los pacientes acerca de los medicamentos se mantiene por un periodo mayor en comparación con los pacientes que no la reciben. Sólo en el perfil de efectos secundarios se observó una ligera tendencia inferior del grupo en estudio con respecto al grupo control relacionada al nivel de información de los efectos secundarios. Mientras que el grupo control identificaba de 1 a 2 efectos secundarios como máximo, el grupo de estudio identificó de 2 a 3 por medicamento; dicho aumento es explicado por el tiempo de práctica y repaso por parte del grupo de estudio.

Como todo conocimiento con el tiempo existe un grado de olvido; así, en el perfil de acción del medicamento en el tiempo (T2) se observa una caída predominante, entendida por la edad de las personas que al tener la capacidad de retención disminuida y ante un test tienen mayor probabilidad de fallo. Se observó una tendencia mucho mayor de retención en el tiempo por parte del grupo de estudio. Acorde con Blanca Agramante (3), Luis Varela (4) refiere que el deterioro cognitivo es una condición frecuente entre los adultos mayores hospitalizados y se encuentra asociado a un gran número de síndromes y problemas geriátricos que confiere a esta condición, una naturaleza compleja y de difícil manejo; sin embargo, a excepción de los resultados en el perfil de frecuencia horaria, todos los demás presentan una tendencia a disminuir hasta un 43,55 %,

GRAFICO 3

Resultados respecto al nivel de conocimiento de la frecuencia horaria de administración

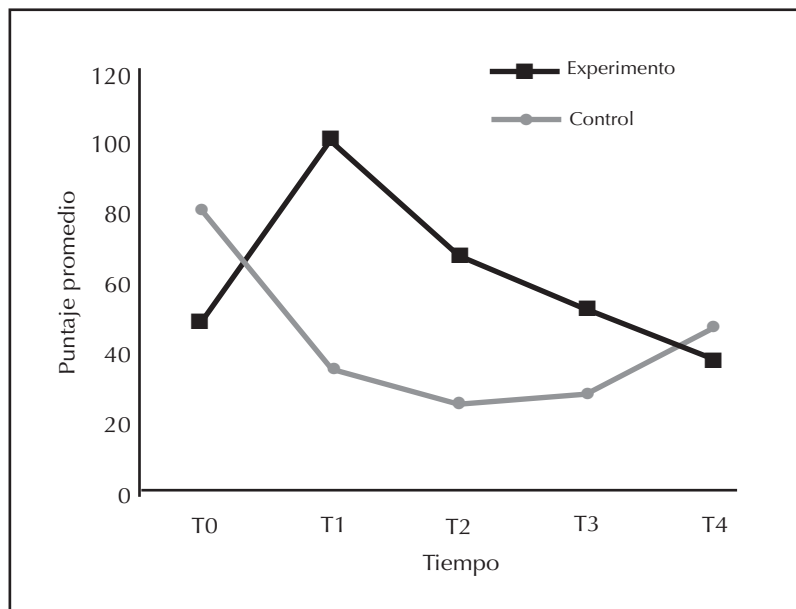
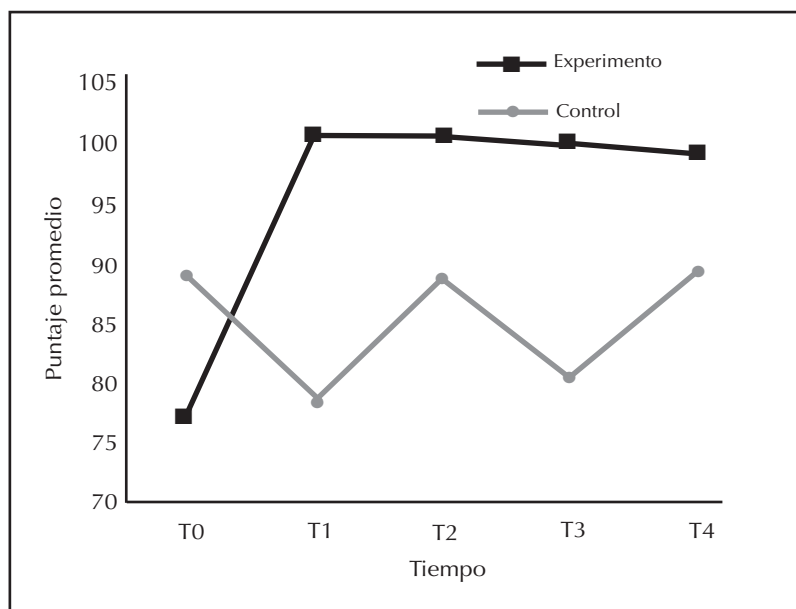


GRAFICO 4

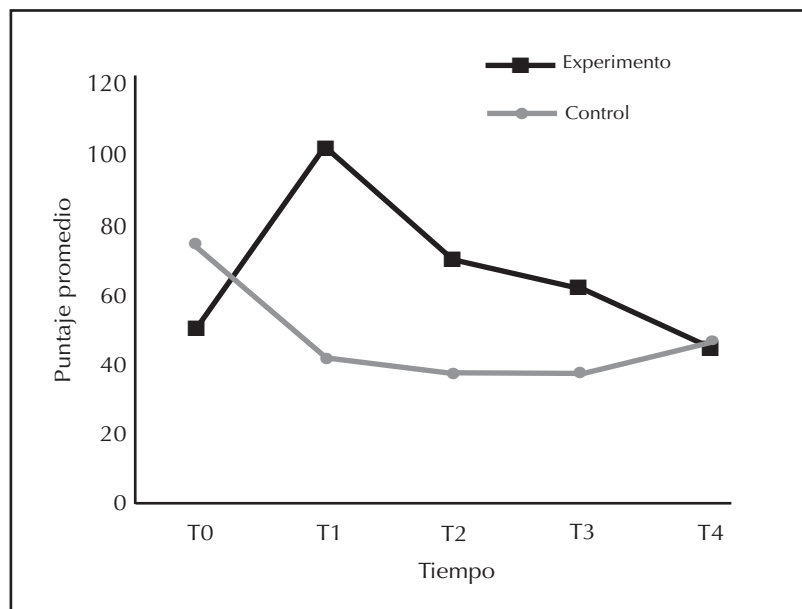
Resultados respecto al nivel de conocimiento de los efectos secundarios



porcentaje que concuerda con el trabajo de Kramer (5) quien determinó que sólo el 45.0 % de los pacientes toman con regularidad sus medicamentos tras abandonar el hospital. O'Connors (6) manifiesta que el porcentaje de

GRAFICO 5

Perfil general de conocimientos de los pacientes de los dos grupos



cumplimiento de la terapia en pacientes, con enfermedades crónicas como el síndrome coronario agudo en clínicas de estudio es alto, pudiendo llegar a porcentajes promedios de entre 43,0 a 78,0%. (7).

El porcentaje de 43,55% encontrado en nuestro estudio es una ALERTA que pone en sobre aviso de cómo el nivel de conocimiento del paciente disminuye en función del tiempo, por ello se debe considerar el brindar la Consejería Farmacéutica de forma periódica. Si bien la disminución del conocimiento es el factor que se evalúa, se debe tener en cuenta los otros factores como el aburrimiento del paciente por la polimedición, el aumento de los costos de los medicamentos, escasez de los medicamentos, complejidad de los nuevos medicamentos, elevadas expectativas insatisfechas sobre la acción de los medicamentos y creencias que contribuyen a la caída de la curva (8,9,10,11,12).

Se señala la concordancia de este trabajo con Hayes y col (2), quienes manifiestan que todos los beneficios de los medicamentos (mejorar síntomas, curar la enfermedad) no se observan, sino lo que se observa es la mejora en el cumplimiento de la terapia por parte del

paciente (9,13,14). Además de esta complejidad de factores, los porcentajes de la mejora del cumplimiento de las terapias es directamente proporcional a simple intervenciones (9,5).

Al analizar el gráfico de perfil general (gráfica 5) se observa que a partir del punto T1 se ilustra la progresiva caída en los puntos T2, T3, T4 que expresa la disminución en la retención de la información brindada en la Consejería Farmacéutica, que sugiere la necesidad de implementar la Consejería Farmacéutica en cada visita domiciliaria (15,16,17). El desarrollo de la Consejería Farmacéutica podría ir integrada a programas que el hospital ya tiene establecidos

(programa de apoyo domiciliario- PADOMI) o durante las visitas de los pacientes a los consultorios médicos (6), con el objetivo de que el paciente conserve un elevado nivel de conocimiento acerca de sus medicamentos y levantar la curva en los puntos T2, T3, T4, (18); sin embargo esta implementación de la Consejería Farmacéutica como estrategia educativa (19), necesitará del tiempo de un Químico Farmacéutico y de dinero para avalar su inserción dentro del grupo de seguimiento domiciliario, lo que significa una mayor demanda de Químicos Farmacéuticos (9). Por lo que la consejería farmacéutica mejora el conocimiento acerca de la medicación en los pacientes (acción, modo, frecuencia y posibles efectos secundarios del medicamento) durante un tiempo no mayor de dos meses; además de brindar a los pacientes un mejor nivel de calidad de vida por lo que genera una sensación de bienestar y seguridad, complementaria a las atenciones hospitalarias, que necesita ser periódicamente reforzado en el ámbito domiciliario. Por tanto la Consejería Farmacéutica es un valor agregado del servicio asistencial hospitalario y necesita de presupuesto para su implementación.

TABLA 1

Coefficiente de confiabilidad de las mitades según Spearman Brown = 0.565

	T0	T1	ITEM T2	T3	T4	Total
Media	3.369	3.508	3.415	3.723	2.723	16.738
Varianza	1.125	2.619	2.520	2.016	2.016	13.609
Desv. Estánd.	1.061	1.618	1.587	1.420	1.420	3.689
R(It-TT)	0.504	0.888	0.851	0.873	-0.616	
Dec. Estadist.	A	A	A	A	R	

Bibliografía

- Haynes Brian, R. y col. Helping Patients Follow Prescribed Treatment. JAMA; 288:2880-2883.2002
- Haynes R B y col. Interventions for helping patients to follow prescriptions for medications. Cochrane Database Syst Rev 2002 ; 2 : CD000011 - CD000011 . http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list_uids=12076376&dopt=Abstract. Revisado Enero2007.
- Agramante A. B., Miranda M. M, Herrera J. L. Percepción del aprendizaje desde el adulto mayor. Universidad Central de Las Villas – Cuba. Facultad de Psicología. 2005.
- Varela L., Chavez H., Galvez M., Méndez. Características de deterioro cognitivo en el adulto mayor hospitalizado a nivel nacional. Revista Soc. Per. Med. Inter. 17(2)2004 pp.37-42
- Kramer Judith M. y col. National evaluation of adherence to [beta]-blocker therapy for 1 year after acute myocardial infarction in patients with commercial health insurance. American Heart Journal. Vol. 152, No.3, pp. 454-460, 2006.
- O'Connor Patrick, J. Improving Medication Adherence. Challenges for Physicians, Payers, and Policy Makers. Archives of Internal Medicine;166:1802-1804.2006
- Lars Osterberg, M.D., and Terrence Blaschke, M.D. Adherence to Medication. The New England Journal of Medicine.Vol. 353, No 5, pp: 487-497. 2005.
- Phatak Hemant M, Thomas III Joseph and Col. Relationships Between Beliefs about Medications and Nonadherence to Prescribed Chronic Medications. The Annals of Pharmacotherapy: Vol. 40, No. 10, pp. 1737-1742. 2006
- Shibley MC, Pugh CB. Implementation of pharmaceutical care services for patients with hyperlipidemias by independent community pharmacy practitioners. The Annals of Pharmacotherapy: Vol. 31, No. 6, pp. 713-719, 1997
- Anchal Sud and col. Adherence to Medications by Patients After Acute Coronary Syndromes. The Annals of Pharmacotherapy: Vol. 39, No. 11, pp. 1792-1797. 2005.
- Schnipper Jeffrey L, Kirwin Jennifer L and Col. Role of Pharmacist Counseling in Preventing Adverse Drug Events After Hospitalization. Archives of Intern Medicine. Vol. 166, pp: 565-571. 2006
- Hemant M Phatak, PhD. Relationships Between Beliefs about Medications and Nonadherence to Prescribed Chronic Medications. The Annals of Pharmacotherapy: Vol. 40, No. 10, pp. 1737-1742. 2006.

13. Simpson Scot H, Eurich Dean T and Col. A meta-analysis of the association between adherence to drug therapy and mortality. *British Medical Journal*. Vol. 333.No. 15. 2006
14. Bouvy Marcel, L. y col. Effect of a pharmacist-led intervention on diuretic compliance in heart failure patients: a randomized controlled study. *Journal of Cardiac Failure*. Vol. 9, No 5, pp: 404-441. 2003
15. Tsuyuki Ross T. y Col. A Randomized Trial of the Effect of Community Pharmacist Intervention on Cholesterol Risk Management. The Study of Cardiovascular Risk Intervention by Pharmacists (SCRIP) *Archives of Internal Medicine*. 162:1149-1155. Vol. 162 No. 10, May 27, 2002
16. Simpson Ross J. Challenges for Improving Medication Adherence. *JAMA*, Vol 296, No 21, pp. 2614-2616. 2006
17. Brown Anthony J. Poor Adherence With Post-MI Beta-Blocker Therapy Reported. *American Heart Journal*, 152:454.e1-454.e8. 2006
18. Ross FM. Patient compliance - whose responsibility? *Society Science Medicine* Vol. 32, pp: 89-94. 1991
19. Lars Osterberg, M.D., and Terrence Blaschke, M.D. Adherence to Medication. *The New England Journal of Medicine*. Vol. 353, No 5, pp: 487-497. 2005.

Formulaciones orales acuosas: una administración más segura para pediatría

Rev. O.F.I.L. 2008, 18;2:43-55

MÉNDEZ ESTEBAN ME*, ANTEQUERA RODRÍGUEZ-RABADÁN J**, PUEBLA GARCÍA V**,
PARDO DE TORRES J**, GALLEGO LAGO V*, HERREROS DE TEJADA A***

*Farmacéutico/a Adjunto/a

**Farmacéutico/a

***Jefe de Servicio

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

Resumen

El presente trabajo realiza una revisión de los aspectos farmacocinéticos relacionados con la administración de medicamentos en la población pediátrica como base para describir cuales pueden ser los principales problemas relacionados con la administración de medicamentos en pediatría. Así mismo, revisa las dificultades existentes en el proceso de I+D de medicamentos pediátricos y la aportación que la formulación magistral puede hacer en la mejora de la farmacoterapia en estos pacientes. Finalmente, se describe y comenta la experiencia del Servicio de Farmacia del Hospital 12 de Octubre en la preparación de formulaciones orales acuosas, describiendo la metodología de trabajo y los resultados alcanzados

Palabras clave: **Formulaciones orales acuosas, población pediátrica, farmacocinética.**

Fe de erratas:

Este trabajo fue publicado en la Revista de OFIL vol 16, nº 4 del año 2006. El anexo I contenía una errata que ha sido detectada y corregida, por lo que se procede a su nueva publicación de forma correcta.

Dirección de la Revista de la OFIL

Correspondencia:
Méndez Esteban ME.
Farmacéutica Adjunta.
Servicio de Farmacia.
Hospital Universitario 12 de Octubre.
Avda. Córdoba, s/n
28041 Madrid (España)

Liquid oral formulations: a safer administration for the pediatrician

Summary

This work makes a revision of the pharmacokinetic aspects related to drugs administration in the pediatric population, as a base to describe the main problems related to drug administration in pediatrics. At the same time, it analyses the existent difficulties at the pediatric drugs R&D process and the contribution the magistral formulation can do to improve pharmacotherapy in these patients. Finally, we describe and comment the experience of the Pharmaceutical Service at the Hospital 12 de Octubre in preparing liquid oral formulations, describing work methodology and achieved results.

Key Words: Liquid oral formulations, pediatric population, pharmacokinetics.

Introducción

La seguridad y efectividad en el tratamiento farmacológico de niños requiere un conocimiento de la amplia variabilidad y los constantes cambios en la farmacocinética y en la respuesta farmacológica que tiene lugar durante el tiempo que transcurre entre el nacimiento y la edad adulta.

Los niños además de las enfermedades llamadas "propias de la infancia" pueden padecer, al igual que los adultos, afecciones cardiacas, respiratorias, renales y de otros sistemas así como (aunque con menor frecuencia que en la población adulta), hipertensión arterial, hiperlipemia, insuficiencia cardiaca, SIDA o incluso precisar de un trasplante.

El rango de edad de los pacientes pediátricos incluye desde bebés prematuros, nacidos incluso con 24 semanas de gestación, hasta adolescentes de 18 años.

Los constantes cambios que experimenta el organismo a lo largo de ese período de la vida y la particular fisiología de estos pacientes suponen, desde cualquier punto de vista, una amplia variabilidad en esta población.

Cuando se trata del manejo de fármacos, los niños ni pueden ser considerados únicamente como "adultos pequeños" ni tampoco como "sólo niños".

En este complejo grupo de pacientes la dosificación se determina no sólo en función del peso (desde menos de 1Kg hasta 30-40 o más Kg) y/o superficie corporal, sino que además sobre esta clasificación se añade en cada uno de los casos el grupo de edad al que pertenece el paciente. De manera que para una buena praxis es imprescindible que los pacientes pediátricos sean clasificados de acuerdo con su grupo de edad, que los episodios típicos de cada uno de los periodos de la infancia estén documentados analíticamente y que la información relevante sea de fácil acceso.

A fin de unificar criterios en relación con las diferencias significativas según los grupos de edad, la Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos (EMA) (72) ha publicado una clasificación a nivel internacional de los grupos de edad en niños, lo que permite evaluar racionalmente resultados de los diferentes tratamientos.

Recién nacidos pretérmino: Nacidos al menos con 37 semanas de gestación.

Recién nacidos a término: entre 0 y 27 días
Niños y "lactantes": entre 28 días y 23 meses.

Niños: entre 2 y 11 años

Adolescentes: de 12 a 16 ó 18 años dependiendo de regiones.

Describimos brevemente las diferencias o variaciones que presenta esta población en relación con los adultos, diferencias que aña-

den variabilidad e inseguridad en la absorción oral de fármacos.

1. Si hacemos referencia a la absorción oral distinguimos:

a) **pH gástrico:** Al nacer sus valores se encuentran entre 6-8 y permanece dentro de ese intervalo disminuyendo gradualmente hasta alcanzar el valor de los adultos a la edad de 2-3 años.

En Neonatos Prematuros el pH del estómago es especialmente elevado debido a la inmadurez de su mucosa gástrica. Esta disminución en la secreción ácida produce un aumento en la absorción de fármacos ácido-lábiles como por ejemplo la Penicilina ya que se reduce su degradación.

Asimismo se puede producir un aumento o disminución en la absorción de ácidos o bases débiles debido a variaciones en su ionización, por ejemplo se enlentece y reduce la absorción de fármacos ácidos como Fenitoína o Fenobarbital.

b) **Peristaltismo:** Durante los primeros seis meses de vida está reducido con lo cual el vaciado gástrico es relativamente lento. Además, durante este periodo de tiempo presenta variaciones en función de la edad gestacional y postnatal, de patrones alimenticios y del tipo o naturaleza de los alimentos.

c) **Secreción biliar:** está disminuida y como resultado se reduce la solubilización de fármacos liposolubles.

d) **Otros factores:** Variaciones en la colonización por la microflora intestinal, altos niveles de betaglucuronidasa en el intestino, vómitos y otros comportamientos debidos a la edad.

No obstante, algunos medicamentos, como por ejemplo la Cafeína utilizada para tratamiento de apneas, son administrados vía oral con buenos resultados a bebés que toleran leche y derivados.

2. Para entender la distribución de medicamentos en estos pacientes es necesario considerar:

a) Composición total en agua y grasa (porcentajes sobre el peso corporal):

- Contenido en agua:
- El "feto" contiene un 94% de agua.
- En "prematuros neonatos" es de 92%.
- En "Recién nacidos" es de un 75% .
- En niños pequeños de un 60%.
- Contenido en grasa:

- En "niños pretérmino" un 3%.
- En "niños a término" 12%.
- En niños de 1 año un 30%.
- En adultos un 18%.

b) La concentración de Proteínas plasmáticas está reducida en neonatos así como su afinidad y capacidad de unión a fármacos. Pudiendo existir una competición de los lugares de unión por compuestos endógenos como la bilirrubina. Así fármacos cuya unión a proteínas es muy significativa se ve disminuida en neonatos (Fenitoína, Furosemda, Indometacina u otros). Por tanto en neonatos y niños pequeños el volumen de distribución, así como los niveles de fármaco libre serán mayores que en adultos.

3. En cuanto al metabolismo:

Muchos de los procesos o vías del metabolismo hepático microsomial son inmaduros y, algunas vías maduran más deprisa que otras. Por ejemplo, niños mayores y adultos metabolizan el Paracetamol por glucuronación mientras que en Neonatos éste medicamento se metaboliza por sulfonación, una vía alternativa que está mas desarrollada al nacer que la glucuronación. La glucuronación tarda varios meses en madurar.

La fenitoína es metabolizada de forma muy lenta en los primeros días de vida de los niños a término (semivida = 24-48h). Pero a las 2 semanas dicha semivida es de 8h. En Prematuros su metabolismo es menos predecible siendo del orden de 72h. El fenobarbital presenta un metabolismo muy irregular con una semivida desde 200h en los primeros días, hasta 20-50 en 2-3 semanas de edad.

4. La excreción renal. Este proceso es muy inferior al de los adultos y esta diferencia persiste, de manera general, durante el primer año de vida. Tanto la filtración glomerular como la tubular son dependientes de la edad gestacional. Consecuentemente la excreción renal de fármacos es particularmente más lenta en niños y especialmente en bebés pretérmino en las primeras semanas de vida. Lo que implica, por una parte la necesidad de pautar con intervalos mayores y por otra una variación en la dosificación con una frecuencia casi semanal.

La diversidad fisiológica de estos pacientes y las diferencias farmacocinéticas y farmacodinámicas en tales pacientes durante el tiempo que transcurre entre el nacimiento y la edad

adulta inciden en la seguridad y la efectividad del tratamiento farmacológico en Pediatría.

Es indispensable la individualización de dosis si se quiere evitar los errores de medicación y mejorar la eficacia de los tratamientos farmacológicos

Para el cálculo de dosis de medicamentos se debe tener en cuenta:

- a) referencias pediátricas
- b) evolución fisiológica permanente de estos pacientes
- c) comportamiento de los fármacos y sus constantes cambios en su farmacocinética.
- d) variación en respuesta farmacológica que tiene lugar durante el tiempo que transcurre entre en el nacimiento y la edad adulta.

Problemas relacionados con la administración de medicamentos en pediatría

La escasez de fármacos comercializados destinados a la población pediátrica, sobre todo en lo que a la vía oral se refiere, implica que para la administración de un medicamento a niños debemos utilizar y manipular las especialidades orales para adultos ya existentes en el mercado. La dosificación a partir de productos comercializados para adultos genera problemas tanto para los profesionales de la salud como para padres y para los propios niños:

a) Puede conducir a errores fatales en las medidas y concentraciones de los fármacos. De hecho existe toda una historia de intoxicaciones producidas por este tipo de errores.

b) Cualquier modificación o reformulación de una presentación original nos lleva a cuestionarnos la estabilidad de nuestra preparación así como la efectividad y seguridad del fármaco administrado. Sin embargo, en la práctica se preparan formulaciones extemporáneas de diferentes concentraciones a partir de medicamentos comercializados para adultos.

c) Otro inconveniente de estas preparaciones son los potenciales efectos adversos de los excipientes que contienen que no siempre son inocuos sino que además pueden modificar la biodisponibilidad y bioequivalencia de las distintas especialidades. Múltiples ejemplos avalan esta afirmación:

- Las diarreas producidas por el Sorbitol y Glicerol, la fenilcetonuria provocada por Aspartato entre otros.

- La epidemia de toxicidad provocada por unas cápsulas de Fenitoína que contenían lactosa en origen y que ésta fue sustituida por sulfato cálcico, lo cual aumentó la biodisponibilidad de la Fenitoína.

- El caso de 155 Neonatos con edades inferiores a 5 días que fueron tratados por vía parenteral con 3 preparaciones diferentes de Sulfato de Morfina. Estas preparaciones se distinguían entre sí por sus excipientes: Clorobutanol, Fenol o sin excipiente. En los pacientes no expuestos a conservantes la bilirrubina total máxima media fue de 10,8mg/dL, en los expuestos a Fenol fue de 12,2mg/dl y de 12,4mg/dL en los expuestos a preparaciones conteniendo Clorobutanol.

- Productos como el Ácido Valproico o el Etanol se utilizan muchas veces como excipientes.

- El Pirofosfato sódico y el Manitol pueden modificar directamente los tiempos de tránsito en intestino delgado.

- De igual modo, con objeto de reducir el estreñimiento causado por la Metadona, un estudio compara la eficacia de una solución de este opiáceo en agua frente a otras soluciones conteniendo Lactulosa o Polietilenglicol 3350, resultando la solución de Polietilenglicol la más eficaz.

- Especialidades conteniendo acacia o goma tragacanto no se recomienda su uso en neonatos ya que pueden contener bacterias.

- Otro acontecimiento interesante fueron los casos de reacciones moderadas-graves a endotoxina relacionadas con la administración en dosis única de la Gentamicina fabricada en EEUU por Fujisawa (no se habían producido casos de este tipo cuando se administraba en dosis clásicas cada 8-12h ya que las concentraciones estaban por debajo de los límites tolerados, pero cuando se proclamó la dosis única los pacientes se intoxicaron).

Existen algunas soluciones orales comercializadas fuera de España y se podría solicitar su importación a través del Ministerio de Sanidad como "Medicamentos Extranjeros". Sin embargo, es importante recordar que a pesar de ser preparaciones destinadas a la población pediátrica, la mayoría de ellas contienen alcohol, polietilenglicol, azúcares y otros excipientes inadecuados para niños. Este hecho parece no

ser tenido en cuenta por la mayoría de los autores pero resulta especialmente interesante sobre todo cuando hablamos de dosificaciones a niños prematuros, neonatos o niños pequeños.

Como ejemplo presentamos una solución de Furosemida que contiene: Sorbitol, glicerol, Nipagin, Nipasol, colorantes naranjas, alcohol e hidróxido sódico.

Especialidades farmacéuticas destinadas a pacientes pediátricos

Los fármacos antes de ser comercializados son regulados para aportar una información completa que demuestra su seguridad, eficacia y calidad. Sin embargo, si bien la fabricación a nivel industrial proporciona una garantía de seguridad, efectividad y calidad de los fármacos, cuando se trata de medicaciones para administrar por vía oral a la población pediátrica, las compañías farmacéuticas no consideran que su producción a nivel industrial sea rentable, especialmente cuando se trata de preparaciones destinadas a una administración oral. Diferentes factores condicionan sin duda la falta de rentabilidad de este mercado:

a) Por un lado la dificultad de realizar ensayos clínicos:

- Por tratarse de una población muy vulnerable las consideraciones éticas complican la investigación a nivel de reclutamiento de pacientes y de consentimientos, lo que incide también en los costos de desarrollo de especialidades farmacéuticas.

- El diseño e implementación de sistemas de decisión es de una gran complejidad. Sería necesario por ejemplo utilizar pesos actualizados día a día (imprescindible en neonatos) e incorporación de rangos normales de datos analíticos.

- La clasificación de datos en concordancia con el grupo de edad es un tema complejo debido a las características de tal población. Una identificación tanto objetiva como subjetiva de los síntomas producidos por tratamientos farmacológicos no es simple en nuestro caso. En concreto, por ejemplo los niños pequeños difícilmente serán capaces de formular sus quejas, los padres deben actuar como intermediarios lo cual es obviamente complejo debido a múltiples factores entre otros la propia carga emocional.

- Además, no podemos olvidar los continuos cambios que experimenta esta población con respecto al crecimiento, al desarrollo psicosocial y a la respuesta farmacodinámica, así como la rapidez con que ello ocurre y, la velocidad en estas variaciones con lo que implica en sus características fisiopatológicas que como ya hemos visto, influyen tanto en la absorción, metabolismo y excreción de medicamentos, lo que ya de por sí dificulta tales ensayos amén de otros muchos problemas.

b) Por otro lado la complejidad en el desarrollo de una preparación galénica adecuada:

Por su facilidad en la aplicación y versatilidad en la dosificación, la preparación farmacéutica más idónea para administrar por vía oral medicamentos a pacientes pediátricos de muy corta edad será una forma líquida, cuyo único solvente sea el agua y el único soluto el principio activo correspondiente. Sin embargo:

- Muchos fármacos son inestables a largo plazo en vehículos acuosos, ello conlleva adjudicación de caducidades muy cortas lo cual dificulta el desarrollo galénico de la correspondiente especialidad farmacéutica a la hora de su comercialización.

- Sobre la realidad de los innumerables efectos adversos que como hemos citado anteriormente producen muchos de los excipientes llamados convencionales, se debe evitar la adición de cualquiera de ellos, incluyendo conservantes puesto que éstos, aún en muy pequeñas cantidades, pueden producir reacciones inespecíficas o incluso alergias y cualquier tipo de sensibilizaciones. La no adición de conservantes nos lleva una vez más al problema de adjudicación de caducidades muy cortas y complica su comercialización.

Si a pesar de estas premisas se pudieran elaborar preparaciones lo suficientemente estables para conseguir al menos un año de caducidad la industria tendría que establecer sistemas especiales para su distribución.

Fórmulas magistrales en pacientes pediátricos

La carencia de Formulaciones Pediátricas por vía oral de fármacos aceptados para su utilización en Pediatría no deja de ser una preocupación importante tanto para los profesionales de la salud como para padres y/o tutores de estos pacientes.

Para cubrir este vacío terapéutico es necesario acudir a la formulación magistral. El mayor interés de la formulación magistral en Pediatría es probablemente facilitar la administración de medicamentos a Prematuros, Recién Nacidos y Niños pequeños.

Una fórmula magistral es por definición: un medicamento destinado a un paciente individualizado, preparado por un farmacéutico o bajo su dirección para cumplimentar expresamente una prescripción facultativa detallada de las sustancias medicinales de acción e indicación reconocidos legalmente en España que incluye, según las normas técnicas y científicas del arte farmacéutico, dispensado en su farmacia o servicio farmacéutico y con la debida información al usuario...

Mediante la Formulación Magistral podemos elaborar preparaciones de aquellos principios activos que si bien están destinados a la terapéutica en Pediatría carecen de una especialidad farmacéutica. Las preparaciones deben permitir flexibilidad en las dosis y facilidad de administración, siempre dentro de límites de estabilidad documentados tanto desde el punto de vista químico como microbiológico en relación con su esterilidad. Se trata de evitar concentraciones indeseables sobre todo en fármacos que, como los diuréticos de asa, tienen un margen terapéutico reducido.

Como hemos visto anteriormente la forma farmacéutica oral más idónea en nuestro caso deberá ser un líquido cuyo único solvente sea agua. Algunos principios activos para poder solubilizarse en agua necesitan que el medio tenga un determinado rango de pH, en estos casos es necesario preparar la solución tampón adecuada. Otros si bien son perfectamente solubles en agua, para alcanzar una máxima estabilidad en solución acuosa requieren mantenerse dentro de un rango de pH determinado, en estos casos el pH deberá ajustarse a los requerimientos de estabilidad del preparado.

En los casos en que el principio activo es insoluble en agua se prepara una suspensión en un gel, de textura adecuada, formado por agua y un agente espesante inerte.

Estas preparaciones no deben de llevar incorporados conservantes puesto que éstos, según hemos visto, aún en muy pequeñas cantidades, pueden producir reacciones inespecí-

ficas o incluso alergias y cualquier tipo de sensibilizaciones. Por ejemplo, las producidas por el grupo para, presente en los metil y propil parabenos y que potencialmente puede provocar, y de hecho así ocurre, innumerables reacciones alérgicas a otras moléculas pequeñas por simpatía de alergenos. Especialmente sensibles a estas reacciones son los Prematuros, Recién Nacidos y niños pequeños.

La elaboración de una Fórmula Magistral no está exenta de riesgos ya que cualquier error en la preparación puede tener serias consecuencias debido a que:

- Las soluciones son fácilmente contaminables.
- Existe posibilidad de errores en la dosificación.

Ello hace imprescindible la publicación del estándar de cada uno de los procesos implicados en la preparación y, la aplicación de criterios de calidad en todas y cada una de las operaciones necesarias durante todo el proceso de elaboración. Necesitamos un Protocolo donde se registren los ingredientes utilizados en cada preparación, sus cantidades y los controles debidos.

Por razones obvias de seguridad la estabilidad de su producción y la precisión y exactitud de la preparación son inexcusables, así como el garantizar su esterilidad.

La formulación debe de ser racionalizada y ser objeto de una monografía en la correspondiente farmacopea.

La utilización de productos según farmacopea permite la elaboración de medicamentos seguros, eficaces y de calidad.

Procesos previos a la elaboración de una Fórmula Magistral serán determinar la calidad de las materias primas, la estabilidad y los periodos de caducidad de las preparaciones y, establecer el proceso de producción y condiciones del producto acabado.

Revisiones bibliográficas adecuadas permiten avalar estos datos. Estudios físicos, químicos y microbiológicos permiten preparar fórmulas magistrales con seguridad, garantizando la esterilidad.

Otro aspecto importante es el desarrollo de una metodología eficaz para la clasificación de datos e información específica de cada situación en concordancia con el grupo de edad. Es un tema complejo y al que es necesario dedicarle

un particular seguimiento y consenso. Es imprescindible que cada una de las partes implicadas en este proceso colabore de una forma especialmente disciplinada. No solamente el personal facultativo clínico es una parte implicada, es relevante también que el farmacéutico de hospital desarrolle un sistema que permita archivar de forma fiable y fácilmente recuperable y accesible la información específica para cada situación.

El farmacéutico dentro del hospital está en la posición idónea para mantener una estrecha relación con el personal facultativo así como los padres o tutores a fin de identificar tanto los beneficios como los efectos indeseables de los medicamentos y, hacer que toda la información de cualquier tratamiento sea sistemáticamente capturada, documentada, monitorizada y archivada. La opinión independiente de un farmacéutico clínico puede aumentar la fiabilidad de los datos y por ende la seguridad.

Formulaciones orales acuosas: nuestra experiencia

El vacío terapéutico existente en relación con fármacos destinados a la población pediátrica, sobre todo cuando se trata de Niños Prematuros, Neonatos o niños pequeños y, la necesidad de tratar a estos pacientes, origina en nuestro ámbito la demanda de distintas preparaciones que permitan la administración de dosis adecuadas en cada caso.

Nuestro objetivo ha sido establecer un sistema eficaz y seguro que garantice una correcta administración y que se ajuste con el necesario rigor a pautas estrictas y fielmente reproducibles.

Hemos recurrido a la preparación de fórmulas magistrales que desde el punto de vista de la preparación galénica se adapten a tales pacientes y que se puedan administrar fácilmente según la dosis individualizada en función de la edad. Fórmulas magistrales cuyas concentraciones permitan cubrir un amplio rango de dosis con el menor volumen posible y, fácilmente reproducibles, acompañadas siempre de una información detallada sobre la relación de volumen y dosis, de manera a evitar cualquier tipo de error en la administración por parte de las personas implicadas.

- La elaboración de Protocolos de Trabajo para cada una de nuestras fórmulas (ver ANEXO I) nos permite sistematizar su prepara-

ción, asegurar la exactitud de las dosis, y llevar a cabo una identificación inequívoca de las mismas mediante etiquetas que contengan la información adecuada y que no admita confusión en su dosificación y administración.

- Cuando se dispensan suspensiones o soluciones para pacientes pediátricos es aconsejable o conveniente, a fin de evitar cualquier tipo de error en la administración, que las personas implicadas en la administración de las mismas entiendan su equivalencia volumétrica para estar seguros de la fiabilidad de la medida de la dosis. Con este fin se han confeccionado o redactado para cada fármaco una Hoja Informativa (ver ANEXO II), donde se detalla la relación de volumen y dosis, y las características organolépticas y condiciones de conservación destinada al personal sanitario de las Unidades Clínicas implicadas.

Por todo ello hemos contemplado el marco jurídico actual que incluye:

- Ley del Medicamento 25/1990 del 20 de diciembre RD 175/2001 del 23 de febrero por el que se aprueban las Normas de correcta elaboración y control de calidad de fórmulas magistrales y preparados oficinales.

- Orden de 14 de febrero de 1997 por la que se establecen determinados requisitos en la prescripción y dispensación de fórmulas magistrales y preparados oficinales para tratamientos peculiares.

- Formulario Nacional 1ª edición, diciembre 2003.

También hemos consultado las fuentes bibliográficas relacionadas con:

- Principios activos con indicaciones autorizadas para su uso en pediatría que cubren la demanda asistencial en nuestro ámbito.

- Desarrollo de formulaciones líquidas acuosas correspondientes (formas de elaboración, estudios de estabilidad, etc.).

Como instrumentación se ha dispuesto de:

- PHmetro.
- Inmunofluorescencia polarizada.

Resultados

- Elaboramos 21 fórmulas magistrales líquidas Bebibles correspondientes a 18 principios activos que carecen de una especialidad farmacéutica destinada a niños prematuros, neonatos o niños pequeños. Cada una de ellas

tiene su Protocolo de Trabajo y Nota Informativa, ésta última destinada al personal sanitario de las Unidades Clínicas interesadas (los Anexos I y II ilustran un ejemplo de ambos documentos).

AMIODARONA clorhidrato, solución 5mg/mL (4)(14)(58)(46)(61)

ATENOLOL solución 2mg/mL (84)(85)

CALCIO CARBONATO suspensión 200mg/mL

CAPTOPRILLO solución 0,1mg/mL

(1)(3)(16)(19)(43)(57)(65)

CAPTOPRILLO solución 1mg/mL

(1)(3)(16)(19)(43)(57)(65)

DILTIAZEM clorhidrato, solución 5mg/mL

(14)(77)(78)

ENALAPRILLO Maleato, solución 1mg/mL

(3)(7)(9)

ESPIRONOLACTONA suspensión 4mg/mL

(2)(4)(27)(49)(56)(66)(67)

FENITOÍNA solución 5mg/mL (88)

FENOBARBITAL solución 10mg/mL

(25)(54)(80)(87)

FUROSEMIDA solución 2mg/mL (12)(24)

HIDRALAZINA solución 10mg/mL

(5)(28)(30)(64)

HIDROCLOROTIAZIDA suspensión 10mg/mL

(1)(4)(47)

HIDROCORTISONA solución 2,5mg/mL (58)

HIDROCORTISONA suspensión 2,5mg/mL (18)

PROPAFENONA solución 2mg/mL (15)

PROPANOLOL solución 1mg/mL

(6)(7)(8)(27)(35)(53)

RANITIDINA 1mg/mL solución (40)(48)

RANITIDINA 10mg/mL solución (40)(48)

RIBOFLAVINA solución 25mg/mL (89)(85)

SOTALOL solución 2,86mg/mL (85)(86)

Conclusiones

- La seguridad y efectividad en el tratamiento farmacológico de niños requiere un conocimiento de la amplia variabilidad y los constantes cambios en la farmacocinética y en la respuesta farmacológica a los fármacos que tiene lugar durante el tiempo que transcurre entre en el nacimiento y la edad adulta.

- La dosificación a partir de especialidades farmacéuticas registradas para adultos genera problemas no sólo por la dificultad relacionada con la exactitud de las medidas en la administración de dosis pediátricas sino por la sen-

sibilidad especial de los niños a los excipientes convencionales de adultos.

- Muchos fármacos son inestables en vehículos acuosos, asumiendo que este es el solo vehículo aceptable para administración pediátrica oral.

La formulación ideal debe ser fácilmente preparada y administrada con concentraciones y volúmenes exactos para su administración y datos estabilidad.

- El diseño de formulaciones orales acuosas de medicamentos destinados a pacientes pediátricos (prematuros, neonatos y lactantes), acompañadas de una adecuada información en el momento de su dispensación, facilita significativamente su administración y aumenta la seguridad en los pacientes a que van destinadas.

- La forma farmacéutica (fórmula) ideal o al menos la más conveniente, para la población pediátrica, asumiendo que el vehículo acuoso es el vehículo de elección para una administración oral en esos pacientes, es aquella fácilmente preparada en la concentración y en el volumen adecuados para ser administrada con exactitud y, documentada con los debidos datos de estabilidad. Muchos autores añaden que a estas características se debe de añadir la de "buen sabor". Sin embargo, parece que la adición de excipientes que mejoren el sabor más que aportar un beneficio puede representar un problema para los pacientes prematuros, recién nacidos y niños pequeños dado las posibles reacciones adversas que pueden producir dichos productos muchas de las cuales se desconocen por no estar descritas.

Bibliografía

1. Allen LV, Erickson MA. Stability of baclofen, captopril, diltiazem hydrochloride, dipyridamole and flecainide acetate in extemporaneously compounded oral liquids. *Am J Health Sys Pharm* 1996; 53(18): 2179-84.
2. Allen LV, Erickson MA. Stability of Ketoconazole, metolazone, metronidazole, procainamide hydrochloride and spironolactone in extemporaneously compounded oral liquids. *Am J Health Sys Pharm* 1996;53(17): 2073-4.
3. Allen LV, Erickson MA. Stability of alprazolam,

ANEXO I

Procedimiento de trabajo

CONTROLES ANALÍTICOS A EFECTUAR, MÉTODOS Y LÍMITES



Agua esterilizada para preparaciones inyectables: El agua esterilizada para preparaciones inyectables es agua purificada por destilación o por ósmosis inversa destinada para preparaciones inyectables a granel distribuida en envases adecuados, cerrados y esterilizados por calor en condiciones tales que aseguren que el producto todavía satisface el ensayo de endotoxinas bacterianas. El agua esterilizada para inyectables está exenta de sustancias añadidas. Examinada con visibilidad adecuada, el agua esterilizada para preparaciones inyectables es límpida e incolora.

NUESTRA PREPARACIÓN: Solución límpida, transparente e incolora, cuyo pH debe encontrarse entre 2 y 3.

INFORMACIÓN ADICIONAL

DISPENSACIÓN: Esta solución es una fórmula individualizada. Las preparaciones realizadas en el Servicio de Farmacia del Hospital son exclusivamente para enfermos hospitalizados.

El Captoprilo produce falsos positivos en los test de determinación de Acetona en orina. Administrar con precaución en pacientes con función renal comprometida, lupus eritematoso y/o escleroderma. Los alimentos interfieren en su absorción. Se recomienda administrar 1 h antes de las comidas o dos después. La semivida ($t_{1/2}$) es de 2-3 h.

DOSIFICACIONES PEDIÁTRICAS:

Dosis iniciales 250 μ g/ Kg peso / día incrementándose gradualmente hasta un máximo de 6mg / Kg peso / día repartidos en dos o tres tomas.

Paciente:	TELÉFONO
CAPTOPRILLO Solución, 1mg/ml	
FORMA FARMACÉUTICA: SOLUCIÓN	VÍA DE ADMINISTRACIÓN: <u>VÍA ORAL -EXCLUSIVAMENTE</u>
	<div style="border: 1px solid black; padding: 2px; margin-bottom: 5px;"> COMPOSICIÓN (por mL): Captoprilo 1mg y AGUA. </div> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; margin-bottom: 5px;"> POSOCOLOGÍA: Utilizar siempre según las recomendaciones médicas. </div> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; margin-bottom: 5px;"> CONDICIONES DE CONSERVACIÓN: Mantener el recipiente perfectamente cerrado. Guardar la fórmula al abrigo de la luz y en N-VHKA. Nunca en el recinto de baño. </div> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px;"> CARTEL (OBL): La indicada en el envase. </div>
PRECAUCIONES Y NORMAS PARA SU CORRECTA ADMINISTRACIÓN: <u>VÍA ORAL -EXCLUSIVAMENTE-</u> Si está tomando cualquier otra medicación debe de comunicárselo a su médico antes de comenzar el tratamiento. Lávese bien las manos antes y después de la utilización del preparado. No usar una vez pasado la fecha de caducidad. Mantener el envase bien cerrado después de cada uso. Si observa algún cambio en el aspecto de la fórmula consulte a su farmacéutico antes de seguir utilizándolo. Si se produce algún tipo de reacción alérgica consulte inmediatamente con su médico.	
Servicio de Información Toxicológica Telf. : 915620420. <small>ADVERTENCIA: LOS INDICADORES DE ÚLTIMA MANTENENCIA PUNTO DEL ALICATOR DE LOS FÉRROS.</small>	

ANEXO I

Procedimiento de trabajo

ELABORACIÓN y DISPENSACIÓN de FÓRMULAS MAGISTRALES						Nº:					
FÓRMULA CAPTOPRILLO, Solución.						DOSIS: 1mg/mL					
PRESENTACIÓN: 50mL en Frasco 60mL topacio cuentagotas						OBSERVACIONES:					
ELABORACIÓN						DISPENSACIÓN					
FÓRMULA		MATERIAS PRIMAS				FECHA		MATERIAS PRIMAS		FARMACIA	
FORMULA	LABORATORIO	LABOR. LOCAL	CANTIDAD	UNIDAD	TEMPERATURA	FECHA	CANTIDAD	UNIDAD	MATERIAS PRIMAS	MATERIAS PRIMAS	FARMACIA

chloroquine phosphate, cisapride, enalapril maleate and hydralazine hydrochloride in extemporaneously compounded oral liquids. *Am J Health-System Pharm* 1998; 55:1915-20.

- Allen LV, Erickson MA y otros. Stability of labetalol hydrochloride, metoprolol tartrate, verapamil hydrochloride and spironolactone with hydrochlorotiazide in extemporaneously compounded oral liquids. *Am J Health Sys Pharm* 1996;53(17): 2073-4.
- Alexsander KS, Pudipeddi M, Parker GA. Stability of hydralazine hydrochloride syrup compounded from tablets. *Am J Hosp. Pharm* 1993; 50: 683-6.
- Alonso A, Carrasco JE, García D. Antiarrítmicos en pediatría(I); estudio de una formulación líquida oral de Propanolol. *AEFH IX* 1985; 9(1):11-5.
- Atienza Fernández M, Lluch Colomer A, Martínez Atienza J, Santos Rubio D. Formulación en farmacia pediátrica. Hospital Virgen de Rocío. Sevilla 2001: 21 y 35.
- Atienza M, Lluch A, Martínez J, Santos D. Formulación en farmacia pediátrica. Hospital materno infantil "Virgen del Rocío". Sevilla 2001:87.
- Benitz WE, Tatro DS. *The Pediatric Drug Handbook*. 2th. EEUU, Year Book Medical Publishers, Inc, 1988.
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. *DRUGS Pregnancy and Lactation*. 5th. Baltimore, Maryland EEUU, William & Wilkins 1998.
- Bouayad S. The need for paediatric clinical trials: the current position. *EJHP* 2003; 9: 20-1.
- Canela M, Barroso C. Jarabe de furosemida: utilidad y aceptación en un hospital pediátrico. XXVIII congreso AEFH, 1983: 237-40.
- Conroy S, Choonara I, Impicciatore P y otros. Survey of unlicensed and off label drug use in pediatric wards in European countries. *BMJ* 2000;320:79-82.
- Diltiazem hydrochloride 12-mg/mL oral suspension. *Formulations. International Journal of*

ANEXO II
 Hoja informativa

CAPTOPRILLO

Cambio de cápsulas de diferentes dosis a:

a) Solución FARMATOP 0,1 mg/mL
 b) Solución DECIDILEC 1mg/mL

Soluciones de Captoprilo: 0,1mg/mL y 1mg/mL

Características particulares de esta solución: Solución límpida, transparente e incolora, cuyo pH está entre 2 y 3.
 Composición de la solución: Captopril y agua.

Solución 0,1mg/mL
 10ml en FRASCO cristal TOPACTO 10 mL
 0,1mL = 0,01mg
 0,5mL = 0,05mg

Solución 1mg/mL
 50mL en FRASCO cristal TOPACTO 50 mL
 0,1mL = 0,1mg
 0,5mL = 0,5mg

PROTEGER DE LA LUZ
 CONSERVAR EN NEVERA

Pharmaceutical Compounding 1997, 1(5):323.

15. Dupuis LL, Wong B, Tropo A. Stability of propafenone hydrochloride in i.v. solutions. Am J Health-Syst Pharm 1997; 54:1293-5.

16. Escribano García MJ, Torrado Durán S, Torrado Durán JJ. Estudio de estabilidad de soluciones acuosas de Captoprilo en concentración 1mg/mL. Farm Hosp 2005; 29: 30-36.

17. Fábrega C. Indicaciones de los medicamentos en Pediatría: "algo se está moviendo". Archivos de Pediatría 2000; 51:203-5.

18. Fawcett JP, Boulton DW, Jiang R, Wood DJ. y otros. Stability of hydrocortisone oral suspensions prepared from tablets and power. Ann Pharmacother 1995;29(10): 987-90.

19. Feal Cortizas B. Mesa redonda: manejo de la patología asociada a cardiopatías. Bol Pediatr 2003; 43:107-8.

20. Flynn JF, Pasko DA. Calcium channel blockers: pharmacology and place in therapy of pediatric hypertension. Pediatr Nephrol 2000, 15:302-16.

21. Florez J, Armijo JA, Mediavilla A. Farmacología Humana. 3ª Edición. Pamplona, Masson-Salvat Medicina Garsi, 1997.

22. García AG, García López M (eds). El ensayo clínico en España. Madrid. España. Farmaindustria (serie científica), 2001: 99-108.

23. Gennaro AR. Remington FARMACIA. 20 Edición (edición española). Buenos Aires, Argentina. Panamericana, 2003.

24. Ghanekar AG, GuptaV, Gibbs ChW. Stability of furosemide in Aqueous Systems. J Pharm Sci 1978; 67: 808-11.

25. Glasgow AM, Boeckx RL, Miller MK. Hyperosmolality in small infants due to propylene glycol. Pediatrics 1983;72:353-355.

26. Guiton S. Off label prescribing in children(letter). BMJ 2002;10 agosto: 325-338.

27. Gupta V, Gibbs CW, Ghanekar AG. Stability of pediatric liquid dosage forms of ethacrinic acid, indomethacin, methyl dopate hydrochloride, prednisone and spironolactone. Am J

- Hosp. Pharm 1978;35(11):1382-5.
28. Gupta V, Stewart KR, Vetea C. Stability of hydralazine hydrochloride in aqueous vehicles. *J Clin Hosp. Pharm* 1986;11(3):215-23.
 29. Gupta V, Stewart KR. Stability of propranolol hydrochloride suspension and solution compounded from injection or tablets. *Am J Hosp Pharm* 1987;4:360-1.
 30. Halasi S, Nairn JG.. Stability studies of hydralazine hydrochloride in aqueous solutions. *Parenter Sci Technol* 1990; 44(1):30-4.
 31. Hanna JD. Tratamiento de la hipertensión arterial en pediatría. En: *Nefrología pediátrica*. García Nieto V, Santos F(eds). Madrid: Aula Médica, 2000.
 32. Hardman JG, Limbird LE. Gilman AG. Goodman and Gilman's THE PHARMACOLOGICAL BASIS OF THERAPEUTICS. 10th. EEUU, McGraw-Hill, Medical Publishing Division, 2001.
 33. Hazebroucq G. The ethical of clinical trials in children. *EJHP* 2003; 9:17-19.
 34. Helin-Tanninen M. Enteral suspension of nifedipino for neonatos. Part 2. stability of an extemporaneously compounded nifedipine suspension." *J Clin Pharm Ther* 2001, 26(1); 59-66.
 35. Henry DW, Repta AJ, Smith FM, White SJ. Stability of propranolol hydrochloride suspension compounded from tablets. *Am J Hosp Pharm* 1986;43:1492-5.
 36. Herman H. Medicines for children: EU reforms, proposal and plans. *EJHP* 2003; 9:16-17.
 37. Jew RK, Mullen RJ, Soo-Hoo W. The children's Hospital of Philadelphia Extemporaneous Formulations. *ASHSP Wisconsin EEUU*, 2003.
 38. Jew R.K. Extemporaneous Formulations. *Am J Health Sys Pharm* 2003.
 39. Jong GW, Vulto AG, Hoog M y otros. A survey of use of off-label and unlicensed drugs in a Dutch Childre's Hospital. *Pediatrics* 2003; 111(2):291-95.
 40. Karnes T y otros. Concentration uniformity of extemporaneously prepared ranitidine suspension. *Am J Hosp. Pharm* 1989; 46:304-7.
 41. Krieger JA, Duncal L. Gentamicine contaminated with endotoxin. *N. Engl. J. Med.* 1999; 340: 1122.
 42. Lesko SM, Mitchell AA. Total bilirubin level in relation to excipients in parenteral morphine sulfate administered to seriously ill newborn infants. *Pediatr Perinat Epidemiol* 1994; 8:401-410.
 43. Liv J, Chan SY, Ho PC. Effects of sucrose, citric buffer and glucose oxidasa on the stability of captoprilo in liquid formulations. *J Clin Pharm Ther* 1999; 24(2):145-50.
 44. Ludving Ch. Drugs for children. What can pharmacists do to improve information management?. *EJHP* 2003; 9: 12.
 45. Ludving Ch. Greater safety and Transparency in Medicines for Children. *EJHP* 2003; 9: 10-11.
 46. Marcia L. Amiodarone use in children. *Pediatric Pharmacotherapy* 2001; 7:
 47. Lukonen y otros. *Pharmaceutish Week Sc* 1992 14(supl E):E14
 48. Martínez Nieto C. Y otros. Elaboración y estabilidad de una solución de Ranitidina para uso pediátrico. *XLI congreso SEFE*.
 49. Mathur LK, Wickman A. Stability of extemporaneously compounded spironolactone suspensions. *Am J Hosp. Pharm* 1989; 46:2040-2.
 50. Medicamentos y ensayos clínicos en pediatría. *ICB digital* 2003;13:2-7.
 51. Making medicines that children can take. *Arch Dis Child* 1999; 83: 498-501.
 52. Monder C. Stability of corticosteroides in aqueous solutions. *Endocrinology* Feb 1968; 82:318-326.
 53. Fórmulas magistrales del servicio farmacéutico del complejo "Carlos Haya". Málaga, 1997 (España): 127-8.
 54. Nahata MC, Hipple TF, Strausbaugh SD. Stability of phenobarbital sodium diluted in 0.9% sodium chloride injection. *Am J Hosp. Pharm* 1986;43:384-5.
 55. Nahata MC, Hipple TF. *Pediatric Drug Formulations*. EEUU: Harvey Whitney Books Company, 1990: X-XI y 1-5.
 56. Nahata MC, Morosco RS, Hipple TF. Stability of spironolactone in an extemporaneously prepared suspension at two temperatures. *Ann Pharmacother* 1993;27(10): 1198-9.
 57. Nahata MC, Morosco RS, Hipple TF. Stability of captopril in three liquid dosage forms. *Am J Hosp. Pharm* 1994; 51:95-6.
 58. Nahata MC. Stability of amiodarone in an oral suspension stored under refrigeration and at room temperature. *Ann Pharmacother* 1997;31(7-8):851-2.

59. Nahata MC, Morosco RS, Hipple TF. Stability of enalapril maleate in three extemporaneously prepared oral liquids. *Am J Health-System Pharm* 1998; 55: 1155-7.
60. Nahata MC. Pediatrics drug formulations: Challenges and potential solutions. *The Ann Ther* 1999; 33: 247-9.
61. Nahata MC, Morosco RS, Hipple TF. Stability of amiodarone in extemporaneous oral suspension prepared from commercial vehicles. *J Ped Pharm Pract* 1999; 4:186-9.
62. Nunn AJ. Pediatric drug formulation. *EJHP* 2003; 9:13-14.
63. Nunn AJ. Making medicines that children can take. *Arch Dis Child* 2003;88:369-371.
64. Okeke CC, Medwick T, Nairn G, Khuspe S, Grady LT. Stability of hydralazine hydrochloride in both flavored and nonflavored extemporaneous preparations. *Int J Pharm Comp* 2003; jul/aug (DIGITAL).
65. Pereira C M, Tam YK. Stability of captopril in tap water. *Am J Hosp. Pharm* 1992; 49: 612-15.
66. Pramari Y, Gupta VD. Preformulation studies of spironolactone: effect of pH, two buffer species, ionic strength, and temperature on stability. *J Pharm Sci.* 1991;80(6): 551-3.
67. Pramari Y, Gupta V, Betea C. Development of a stable oral liquid dosage form of spironolactone. *J Clin Pharm Ther* 1992; 17(4): 245-8.
68. Prescribing for children. *MeReC Bulletin* 2000; 11:5-8.
69. Provencio Arranz RM, Burgos San José A, García Ruiz A, Marco Garbayo JL. *SEP.* XV. 1991; 55: 15-8.
70. Salvadó Lladós M^aA, Suñé Negre JM^a. Conservantes de uso farmacéutico: antimicrobianos. *El farmacéutico hospitales* 191, n^o 26: 41-3.
71. San Miguel Zamora M^aT, Vila Clérigues M^aN, Nájera Pérez M^aD, Alonso Herreros JM^a. *Manual de Formulaciones Pediátricas Orales (Hospital Virgen Arrixaca, Murcia).* Barcelona: Rasgo Editorial, 1997.
72. Sharon C. Pediatric Pharmacy Drug Therapy. *Hospital Pharmacist* 2003; 10:49-57.
73. Sharon C. A positive step forwards for pediatric medicine. *Hospital Pharmacy Europe* 4; 2002;78-9.
74. Schirm E, Tobi H, Jong-van den Berg TW. Risk factors for unlicensed and off-label drug use in Children outside the hospital. *Pediatrics* 2003; 111(2):291-95.
75. Speight TM, Holford NHG. *Avery's Drug Treatment.* 4th. Auckland, New Zealand, ADIS, 1987.
76. Suñé JM. Reformulación de especialidades farmacéuticas en los Servicios de Farmacia. *Farm Hosp* 1996; 20: 66-7.
77. Souleiman Ms, Najib NM, Abdelhameed ME. *J Clin Pharmacy Therapeutics* 1988;13:417-22.
78. Trissel LA. *Handbook on injectable drugs.* 13ed. American Society of Hospital Pharmacists Inc. Bethesda (USA). 2005.
79. Trissel's LA. *Stability of compounded formulations.* EEUU: American Pharmaceutical Association. 1996:131-2.
80. Yska JP, Essink GW, Bosch FH, Lankhaar G, van Sdorge AA. Oral bioavailability of phenobarbital: a comparison of a solution in Myvacet 9-08, a suspension, and a tablet. *Pharm World Sci* 2000;22(2):67-71.
81. Ethical considerations for children trials performed in children. *Directive 2001/20/EC*
82. EMEA/CPMP/EWP/462/95. Note for guidance on clinical investigation of medicinal products in children. 1997.
83. CPMP/CH/2711/99. London EMEA; 2000. Note for guidance investigation of medicinal products in the paediatric population.
84. Garner SS, Wiest DB, Reynolds Erjr. Stability of Atenolol in an extemporaneously compounded oral liquid. *Am J Hosp Pharm* 1994 feb 15; 51(4): 508-11.
85. Martindale. *The complete drug reference.* 33th, Londres, Pharmaceutical Press, 2002.
86. Vidal Dictionnaire. 1995: 817.
87. Aparici JV, Sanz SA, Sánchez S, San Martín MD, Chicano PV, Gallego C. Estabilidad de una solución oral de fenobarbital. *XLII Congreso de la SEFH.* 1997.
88. Salem RB, Yost RL, Torosian G, Davis FT Wilder BJ. Investigation of the crystallization of phenytoin in normal saline. *Drug Int and Clinical Pharmacy* 1980; 14:605-8.
89. Colegio de Farmacéuticos de Bizkaia. *Formulation magistral de medicamentos.* Vizcaya, 1993: 80.
90. AHFS. *Drugs Information 97.* American Society of Hospital Pharmacists Inc. Bethesda (USA). 1997.