

REVISTA DE LA O.F.I.L.

VOL. 16 - Nº 1 - 2006

Editorial

Tres mensajes a García
RONDA BELTRÁN J

13

Originales

Prevención de errores de prescripción a través de un Sistema de Distribución de Medicamentos por Dosis Unitarias

DUPOTEY VARELA NM, SEDEÑO ARGILAGOS C, MIRANDA QUINTANA JA, CASTILLO TORRES M, MENDEZ COLUMBIÉ Y

14

Utilización de nuevos medicamentos en un Área de Atención Primaria de la Comunidad de Madrid: en el año 2004

BANDRÉS LISO AC, FIDALGO GARCÍA L, DOMÉNECH SENRA P

24

Mejora de la gestión de los medicamentos extranjeros a través de un programa informático

LÓPEZ PALOMINO J, RAMOS GUERRERO RM, MÁRQUEZ FERRANDO M, ORTIZ DE VILLATE PINEDA P

38

Impacto de la clínica del estrés en la comunidad: Experiencias de tres años de trabajo

HERRERA LLÓPIZ A, ERNAD THAMES I, FAJARDO LEDEA D

43

Manejo práctico de los estadísticos para la medida de la eficacia de los tratamientos farmacológicos

MONZÓN MORENO A, GUERRERO AZNAR MD, CAMEÁN FERNÁNDEZ M, LÓPEZ PÉREZ R, RAMÍREZ SOTO G, BAÑOS ROLDÁN U, BELTRÁN GARCÍA M, MARCOS RODRÍGUEZ JA

49

Fotosensibilidad asociada a medicamentos: una reacción adversa frecuente y poco conocida

JIMÉNEZ CEREZO MJ, SILGADO ARELLANO R, FERRARI PIQUERO JM, HERREROS DE TEJADA Y LOPEZ COTERILLA A

61

O.F.I.L.L.

REVISTA DE LA

Directora

Carmen Martí Bernal

Subdirector

José Manuel Ortega Gómez

Secretario de Dirección

Fernando Piedra Sánchez

Secretario de Redacción

Francisco Javier Bécares Martínez

Comité Editorial

Martha Nelly Cascavita. Colombia

Piedad Benavides Reina. Colombia

Ilvar José Muñoz Ramírez. Colombia

José Luis Marco Garbayo. España

Comité de Redacción

J. Ronda Beltrán. ALICANTE

F. Ancos Gutiérrez. AVILA

J. Liso Rubio. BADAJOZ

E. Mariño Hernández. BARCELONA

J. Ribas Sala. BARCELONA

L. Santos Miranda. ELVAS

M^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

J. Herrera Carranza. SEVILLA

Manuel Machuca. SEVILLA

M. Martínez Camacho. TOLEDO

A. García Ortiz. VALLADOLID



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

Son sus OBJETIVOS:

- 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.)

Presidenta

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

Secretaria

Piedad Benavides Reina
Diagonal 47 n° 16 A 20 Apto. 401
Bogotá D.C. - Colombia
Celular: 3108588152
E-mail: piedadbr@hotmail.com
secretariaofil@yahoo.com

Vicepresidente

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

Tesorero

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

EX-PRESIDENTES

†**Juan Robayo**

Colombia/EE.UU.

José Aleixo Prates e Silva

Caixa Postal 572

Natal-Brasil 59022-970

Tel.res. (84) 219 21 93

Cel. (84) 982 89 12

Fax (84) 219 21 93

E-mail: farmacia@unp.com.br

Joaquín Ronda Beltrán

Colegio Oficial de Farmacéuticos

Jorge Juan, 8

03002 Alicante. España

Tel. Colegio tardes (34) 965 209 549

Fax Colegio (34) 965 203 652

E-mail: joaquinronda@redfarma.org

Luz Milagros Gutiérrez

Escuela de Farmacia

Recinto de Ciencias Médicas

Universidad de Puerto Rico

PO BOX 365067 00936-5067

San Juan, Puerto Rico

Tel. (787) 758 25 25 ext. 5330, 5301

Fax (787) 754 69 95

E-mail: lgutierrez65@hotmail.com

Antonio Iñesta García

Profesor Asociado de Farmacología

Universidad Complutense

de Madrid

Escuela Nacional de Sanidad

Jefe de Departamento

C/Sinesio Delgado, 8

28029 Madrid. España

Tel. (34) 913 877 853

Fax (34) 913 877 868

E-mail: ainesta@isciii.es

Teresa Catalina Domecq Jeldres

Rosembluth 1014 - Sector 7

Santiago de Chile

Tel. (562) 777 94 14

E-mail: catalinadomecq@yahoo.com

Ana María Menéndez

Costa Rica 4550 - 1º piso Departamento 4

Buenos Aires, Argentina

Tel. y Fax (541) 483 305 83

E-mail: aname@datamarkets.com.ar

Alberto Herreros de Tejada

Jefe del Servicio de Farmacia

Hospital 12 de Octubre

Avda. de Córdoba, s/n

28041 Madrid, España

Tels. (34) 913 908 059/ 913 908 097

Fax (34) 913 908 067

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

†**Guadalupe Solís Chavarín**

México

Zully Moreno de Landivar

Padilla 349-Casilla 157

Tel (591-46) 454-555

Fax (591-46) 912-580

Sucre- Bolivia

E-mail: landiv@cotes.net.bo

DELEGADOS

Argentina

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

Bolivia

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

Brasil

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

Colombia

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

Costa Rica

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

Cuba

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

Chile

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

Ecuador

José Antonio Lua
Avda. del Ejército 100-102 y Pie-
drahita esquina
Colegio de Químicos del Guayas
Guayaquil. Ecuador
Tels.: 593-4-2295185 / 593-4-
2393060
Tel. móvil: 593-9-9409443
E-mail: jalflaw@teconet.net

España

José Luis Marco Garbayo
Servicio de Farmacia
Hospital Francesc de Borja
Paseo de Germanías, 71
46700 Gandía (Valencia)
E-mail: marco_jlu@gva.es

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

Pendiente de renovación

México

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

Nicaragua

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

Panamá

Leida Barrios
Facultad de Farmacia
Panamá

Paraguay

Silvia Chase de Riveros
Azara n° 1175 y Constitución
Asunción
Tel/fax: (595-21) 210-468
E-mail: fedqui@conexion.com.py

Perú

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

Portugal

Carlos Poças Santos
Rúa do Facho 187
Acogulhe 2400-821
Azoia-Leiria
Tel: (351) 244817099
Fax: (351) 244817077
E-mail: carlos.santos@leiria.org

República Dominicana

Pendiente de renovación

El Salvador

*Irene Isabel Vaquerano de
Posada*
Facultad de Química y Farmacia
Universidad de El Salvador
Final 25 Avda. Norte
Tel : 2251500 ext.5069
Particular :2631705
Fax :2251645
E-mail : ivaquerano@hotmail.com
iivaquerano@yahoo.com

Uruguay

Q.F. Mariela Ricca
Dirección Nacional de Sanidad
de las Fuerzas Armadas
Hospital Militar
Avda. 8 de Octubre 3050
Montevideo
Tel: 0059824876666, int. 1230
Fax: 0059824876666, int. 1361
Celular: 099190756
E-mail:
marielaricca@hotmail.com
ofiluruguay@hotmail.com

Venezuela

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

Directora de la Revista

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

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

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

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

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

Presentación de originales

1. Se 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 pts.
 - b) Espaciado interlineal: Doble.
 - c) Extensión máxima del trabajo: 8 páginas numeradas correlativamente.
3. En su primera página deberá constar:
 - a) Título del trabajo.
 - b) Título reducido para la portada de la Revista (máximo diez palabras) en el caso de que sea necesario.
 - c) Nombre y apellidos del autor o autores y correo electrónico del primer firmante.
 - d) Centro de trabajo donde ha sido realizado.
 - e) Cargos del autor o autores en dicho centro de trabajo.
4. En su segunda página debe constar:
 - a) Resumen. Debe ser una representación abreviada del contenido del artículo y debe informar sobre el objetivo, la metodología y los resultados del trabajo descrito.
 - b) Palabras clave en español.
 - c) Summary. Título del trabajo en inglés, y versión del resumen en inglés.
 - d) Key words. Palabras clave en inglés.

Referencias

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

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

–Artículos procedentes de revistas

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

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

Observaciones a los puntos anteriores:

- a) Apellidos e iniciales del autor sin puntos ni comas. Si el número de autores es de seis o menos se indicarán los apellidos e iniciales de todos ellos; si es de siete o más se indicarán los apellidos e iniciales de los tres primeros y se añadirá "et al". Ejemplo: Silverberg I. et al. Management of effusions. *Oncology* 1969; 24:26-39
- b) Si la procedencia del artículo es de la redacción de la revista se indicará el nombre del artículo y la revista según el ejemplo siguiente:
Trimethoprim-Sulfamethoxazole for urinary tract infections. *Med Lett Drug Ther* 1985; 40:201-203.

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

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

d) Si se trata del editorial de la revista:

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

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

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

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

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

Kreel L. The use of metoclopramide in radiology *Post grad Med J* 1973; 49 (supl. 4):42-45.

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

– Referencias procedentes de libros

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

Si el libro consta de capítulos de varios autores diferentes:

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

Observaciones a los puntos anteriores:

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

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

c) Se pondrán las páginas que se deseen citar.

Ejemplos:

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

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

Dibujos, Tablas, Fotografías

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

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

Aceptación y publicación

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

RECEPCIÓN DE ORIGINALES

Carmen Martí Bernal

Jefe de Servicio de Farmacia

Fundación Jiménez Díaz

Avda. Reyes Católicos, 2

28040 Madrid - España

Telf: 34-915496252 / 34-915504867

Fax: 34-915504950

E-mail: cmarti@fjd.es

Web site:

<http://www.revistadelaofil.org>

Edita:

O.F.I.L.

Depósito Legal: BA-12/2001

ISSN: 1131-9429

Coordinación editorial y preimpresión:

Ibáñez&Plaza Asociados S.L.

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

Telf: 34-915 537 462

Fax: 34-915 532 762

E-mail: ofil@ibanezyplaza.com

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

Impresión:

IMGRAF, S.L.

Camino de Hormigueras, 122

28031 Madrid

EDITORIAL

- 13 Tres mensajes a García
RONDA BELTRÁN J

ORIGINALES

- 14 Prevención de errores de prescripción a través de un Sistema de Distribución de Medicamentos por Dosis Unitarias
DUPOTY VARELA NM, SEDEÑO ARGILAGOS C, MIRANDA QUINTANA JA, CASTILLO TORRES M, MENDEZ COLUMBIÉ Y
- 24 Utilización de nuevos medicamentos en un Área de Atención Primaria de la Comunidad de Madrid: en el año 2004
BANDRÉS LISO AC, FIDALGO GARCÍA L, DOMÉNECH SENRA P
- 38 Mejora de la gestión de los medicamentos extranjeros a través de un programa informático
LÓPEZ PALOMINO J, RAMOS GUERRERO RM, MÁRQUEZ FERRANDO M, ORTIZ DE VILLATE PINEDA P
- 43 Impacto de la clínica del estrés en la comunidad: Experiencias de tres años de trabajo
HERRERA LLÓPIZ A, ERNAD THAMES I, FAJARDO LEDEA D
- 49 Manejo práctico de los estadísticos para la medida de la eficacia de los tratamientos farmacológicos
MONZÓN MORENO A, GUERRERO AZNAR MD, CAMEÁN FERNÁNDEZ M, LÓPEZ PÉREZ R, RAMÍREZ SOTO G, BAÑOS ROLDÁN U, BELTRÁN GARCÍA M, MARCOS RODRÍGUEZ JA
- 61 Fotosensibilidad asociada a medicamentos: una reacción adversa frecuente y poco conocida
JIMÉNEZ CEREZO MJ, SILGADO ARELLANO R, FERRARI PIQUERO JM, HERREROS DE TEJADA Y LOPEZ COTERILLA A

EDITORIAL

- 13 Three messages to García
RONDA BELTRÁN J

ORIGINALS

- 14 Prescription errors prevention through a unit dose drug distribution system
DUPOTEY VARELA NM, SEDEÑO ARGILAGOS C, MIRANDA QUINTANA JA, CASTILLO TORRES M, MENDEZ COLUMBIÉ Y
- 24 Use of new drugs in one Area of Primary Health Care in Madrid: in the year 2004
BANDRÉS LISO AC, FIDALGO GARCÍA L, DOMÉNECH SENRA P
- 38 Improvement of the management of foreign medicines through a computer program
LÓPEZ PALOMINO J, RAMOS GUERRERO RM, MÁRQUEZ FERRANDO M, ORTIZ DE VILLATE PINEDA P
- 43 Impact of the stress clinic in the community: experiences of 3 years of work
HERRERA LLÓPIZ A, ERNAD THAMES I, FAJARDO LEDEA D
- 49 Practical handling of statistics for measurement of pharmacologic treatments efficacy
MONZÓN MORENO A, GUERRERO AZNAR MD, CAMEÁN FERNÁNDEZ M, LÓPEZ PÉREZ R, RAMIREZ SOTO G, BAÑOS ROLDÁN U, BELTRÁN GARCÍA M, MARCOS RODRÍGUEZ JA
- 61 Drugs photosensibility: a current and little known adverse reaction
JIMÉNEZ CEREZO MJ, SILGADO ARELLANO R, FERRARI PIQUERO JM, HERREROS DE TEJADA Y LOPEZ COTERILLA A

editorial

Tres mensajes a García

JOAQUÍN RONDA BELTRÁN
Expresidente de O.F.I.L.

Hace unos meses tuve la extraordinaria oportunidad de dirigirme como Presidente de Honor, a los participantes del 1º Congreso de Estudiantes de Farmacia de Alicante. Después de los obligados saludos de rigor transmití “tres mensajes a García” que considero pueden ser de gran trascendencia tanto para el presente como para el futuro de la Farmacia.

Primero: debemos prestar la máxima atención a la traducción al Español de la terminología inglesa del lenguaje empleado en las Ciencias de la Salud, el problema como se aprecia es de tal magnitud que el farmacólogo español Fernando Navarro ha sido capaz de de recopilar en la segunda edición de su “Diccionario Crítico de Dudas Ingles-Español de Medicina” mas de 40.000 palabras y expresiones inglesas de traducción difícil o engañosa.

Una buena noticia al respecto es que la Real Academia de Farmacia Española tiene previsto publicar en el otoño del año 2006 la primera edición del Diccionario bilingüe Español-Ingles Ingles-Español de Ciencias Farmacéuticas que será sin duda una de las obras de referencia para todos los farmacéuticos de habla Hispana.

Segundo: debemos promover el correcto envasado primario de los medicamentos y la correcta redacción en un lenguaje orientado al paciente de los prospectos de los mismos para prevenir, en la manera de lo posible, la falta de adherencia a las pautas terapéuticas prescritas por los médicos.

Así como para la notificación voluntaria de los efectos indeseables de los medicamentos la Organización Mundial de la Salud estableció en 1970 la “**Tarjeta Amarilla**” color de la Medicina, consideramos que sería adecuada la crea-

ción de una “**Tarjeta Morada**” color de la Farmacia para la notificación voluntaria de la farmacovigilancia de la calidad farmacéutica de los medicamentos. En este mismo año los veterinarios han promocionado la “**Tarjeta Verde**” que tiene la misma función para los animales que la tarjeta amarilla para los humanos.

Tercero: la Farmacia, como las demás profesiones de Salud, no se ejerce en el vacío, sino sobre substrato social. Es un hecho que la esperanza de vida de la población en el siglo XX ha dado un salto espectacular situándose actualmente en una media de alrededor de los 80 años. Dados los avances en Medicina y en Salud en general es imprevisible lo que nos depara el siglo XXI. De seguir la progresión actual se habla de una esperanza de vida de entre 100 y 120 años dentro de un cuarto de siglo. La provincia de Alicante por sus particulares características ha de ser líder en muchos de los aspectos de la “Longevidad Activa” de la población. Consideramos que sería un acierto el promover los “Premios Alicante” para Personas Centenarias de todo el Mundo que hayan destacado por su trayectoria en una de estas tres categorías:

- Salud: otorgado según su forma de vida Eúgerica (Forma de vida para llegar a viejo sano).
- Sabiduría: otorgado en función de su aportación a las Bellas Artes, las Ciencias o las Letras.
- Solidaridad: otorgado en función de sus méritos a nivel social (Participación en ONG’s, Política, Religión, Ejército, etc...).

Me gustaría conocer vuestras opiniones al respecto y no dudar de pedirme cuantas aclaraciones consideréis oportunas.

Prevención de errores de prescripción a través de un Sistema de Distribución de Medicamentos por Dosis Unitarias

Rev. O.F.I.L. 2006, 16;1:14-23

Dupotey Varela NM*, Sedeño Argilagos C**, Miranda Quintana JA***, Castillo Torres M****, Mendez Columbié Y*****

*Diplomada en Farmacia Asistencial. Master en Farmacia Clínica. Profesora. Departamento de Ciencias Farmacéuticas. Universidad de Oriente. La Habana (Cuba)

**Dra. en Ciencias Químicas. Profesora Titular. Instituto de Farmacia y Alimentos. Universidad de la Habana.

***Especialista de 2º Grado de Neurología. Profesor Asistente. Director del Hospital General Santiago.

****Farmacéutica Responsable de Medicamentos del Policlínico Sur de Guantánamo.

*****Farmacéutica Directora de la Farmacia Principal Municipal de Vertientes. Camaguey.

Resumen

Se realizó un estudio de intervención farmacéutica, en el Servicio de Enfermedades Cerebrovasculares del Hospital General Santiago, de la provincia Santiago de Cuba, con el propósito de identificar y prevenir errores de prescripción a través de un Sistema de Distribución de Medicamentos por Dosis Unitaria, implantado durante los meses de Febrero-Marzo-Abril del año 2002. Se detectaron errores de medicación, en el 63,61% del total de prescripciones validadas. La presencia de las interacciones medicamentosas riesgosas, fue predominante en la distribución de errores detectados (76%). Se logró la prevención del 94,66% de los errores de medicación detectados, y fueron aceptadas el 95,8% de las intervenciones realizadas. Se propicia la optimización de la farmacoterapia, a través de la intervención farmacéutica del Sistema de Distribución de Medicamentos por Dosis Unitaria.

Palabras clave: **dosis unitarias, errores de prescripción, sistemas de distribución de medicamentos, intervención farmacéutica, tratamiento de enfermedades cerebrovasculares.**

Trabajo presentado parcialmente en forma de poster en CubaFarmacia 2004 (La Habana, junio 2004)

Correspondencia:

Niurka Dupotey Varela

Calle Victoriano Garzón, 13, entre Camilo Cienfuegos y el Río.
Caney. Santiago de Cuba. CP 91400

E-mail: dupotey@cnt.uo.edu.cu

Prescription errors prevention through a unit dose drug distribution system

Summary

Was carried out a study of pharmaceutical intervention, in the Cerebrovascular Disease Service of the General Santiago Hospital, of Santiago de Cuba city, with the purpose of to avoid prescription errors through a unit dose drug distribution system, during the months February-March-April of 2002. Was determined prescription errors, in the 63, 61% of total of validated prescriptions. The drug interactions were the prescription errors more frequent (76%). The 94,66% of the detected medication errors was avoided, and the 95,8% of the intervention was accepted. It is demonstrated that pharmaceutical intervention in the pharmacotherapy optimization is possible through the unit dose drug distribution system.

Key Words: unit doses, prescription errors, drugs distribution systems, pharmaceutical intervention, cerebrovascular disease treatment.

Introducción

El control y distribución de los medicamentos en el hospital es una responsabilidad institucional, en la que están implicados todos los estamentos asistenciales y de gestión, sin embargo el farmacéutico tiene la responsabilidad principal tanto en el control y distribución de los medicamentos así como en la garantía del funcionamiento técnico del sistema de dispensación de medicamentos. Un buen sistema de control en la medicación engloba todas las actividades relacionadas con los medicamentos desde su adquisición hasta su administración al paciente. (1)

Los Sistemas de Distribución de Medicamentos Tradicionales, si bien son considerados rápidos y de bajo costo, también conllevan al aumento potencial de errores de medicación, al uso excesivo de los servicios de enfermería en la preparación de las dosis y en otras actividades relacionadas con la medicación, ade-

más de la insuficiente intervención del farmacéutico en la terapéutica hospitalaria etc. (2-6)

Los pioneros del concepto de Sistema de Distribución de Medicamentos por Dosis Unitaria (SDMDU), vieron las limitaciones de los sistemas tradicionales y se propusieron remediarlas (7). Este sistema tiene una tradición que se remonta a más de 30 años atrás y sigue siendo el sistema más seguro y eficaz (8), pues le ofrece al farmacéutico una mejor oportunidad de intervención en la farmacoterapia de forma oportuna desde el momento de la prescripción hasta la administración del medicamento al paciente (9-12). Datos recientes arrojan que en más del 92% de los hospitales de los Estados Unidos está establecido el SDMDU (7) y la media europea de camas hospitalarias donde está implantado este sistema es de un 10 % siendo en España de un 60% (13).

En Cuba se implantó por vez primera en 1990, evidenciándose su superioridad con respecto al Sistema de Distribución de Medica-

mentos Tradicional. Teniendo en cuenta lo anteriormente planteado, además de la necesidad de lograr una mejor asistencia al paciente hospitalizado con enfermedades cerebrovasculares, la presente investigación estuvo encaminada a identificar y prevenir errores de prescripción, en el Servicio de Enfermedades Cerebrovasculares (ECV) del Hospital General Santiago, de la provincia Santiago de Cuba, a través de un Sistema de Distribución de Medicamentos por Dosis Unitaria.

Materiales y Métodos

Se realizó la identificación y prevención de errores de prescripción, en el Servicio de Enfermedades Cerebrovasculares (ECV) del Hospital General Santiago, de la provincia Santiago de Cuba, a través de un Sistema de Distribución de Medicamentos por Dosis Unitaria piloto implantado durante los meses de Febrero-Marzo-Abril del año 2002.

El universo de trabajo estuvo constituido por la totalidad de pacientes adultos de ambos sexos, que ingresaron al servicio hospitalario, durante el período de investigación, los que fueron caracterizados desde el punto de vista bio-social y clínico, según edad, sexo, enfermedad cerebrovascular motivo de ingreso, enfermedades concomitantes y grupos farmacológicos más utilizados.

La identificación de los errores de prescripción se desarrolló a través de la validación de las Hojas de Prescripción, en su transcripción a cada Perfil Farmacoterapéutico, además de la correspondiente revisión de las Historias Clínicas de cada paciente. El SDMDU se realizó de forma mixta, por lo que la validación de las prescripciones se realizó en el propio servicio hospitalario para garantizar una mejor comunicación con el equipo de salud, y la preparación de las dosis unitarias correspondientes se realizó en el Servicio de Farmacia del Hospital.

Los errores a tener en consideración fueron: Individualización inadecuada de la terapia prescrita, dosis inadecuada, intervalo de administración inadecuado, vía de administración inadecuada, duplicidad terapéutica e interacciones medicamentosas riesgosas. Se determinó el índice de aparición de los errores en el total de prescripciones validadas.

La prevención de los errores de prescripción se realizó a través de la intervención farmacéutica realizada en función del error detectado en el proceso de validación. Se consideró error prevenido como aquel en el que la(s) intervenciones realizadas fueron aceptadas por el facultativo. Estas intervenciones se documentaron de forma escrita a través de la respectiva notificación al facultativo, a través del impreso mostrado en el Anexo 1, aunque también se utilizó la comunicación oral para el intercambio interprofesional. Se determinó el índice de intervenciones en las prescripciones y el porcentaje de las intervenciones aceptadas.

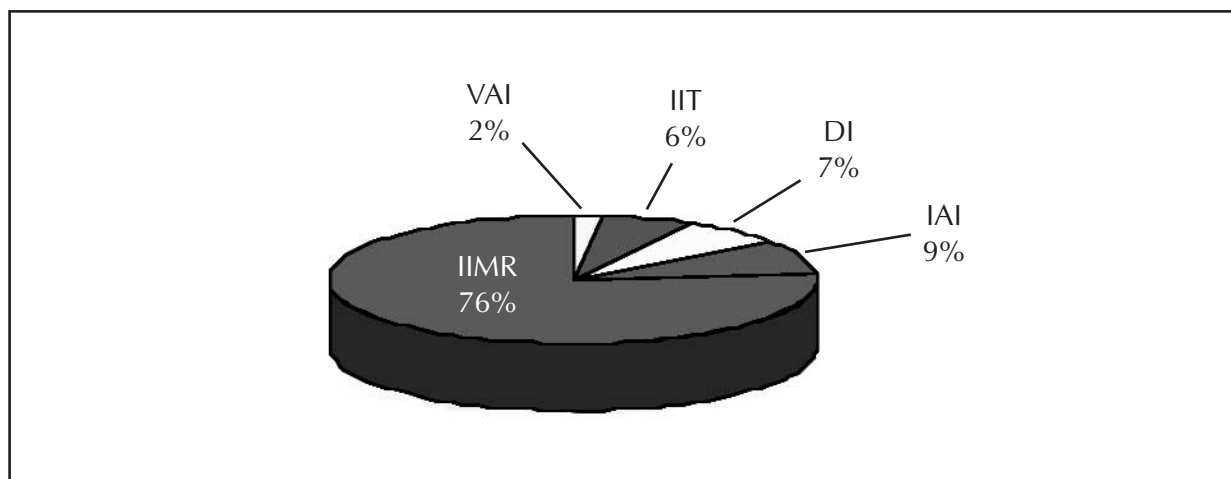
Resultados

Durante el período de investigación ingresaron al servicio hospitalario 156 pacientes, en los que predominó el sexo masculino (58,97%), y el grupo de edades comprendido entre 68-83 años (36,54%). Existió un predominio de las enfermedades cerebrovasculares isquémicas (92,3%) en relación a las hemorrágicas (7,70%). Las enfermedades concomitantes predominantes en orden descendente fueron la Hipertensión Arterial (HTA) (84,61%), la Cardiopatía Isquémica (17,3%), ECV Isquémica precedente (17,3%) y la Diabetes Mellitus (14,74%). Los grupos farmacológicos mayormente consumidos fueron las vitaminas (98,71%), los antihipertensivos (83,97%) y antiagregantes plaquetarios (58,3%).

Se detectaron 150 errores de medicación relacionados a la prescripción médica, en el 63,61% del total de prescripciones analizadas (283), con un índice de error de medicación de 0,53. La distribución de errores de medicación detectados se muestra en la Figura 1, predominando en un 76% la presencia de las interacciones medicamentosas riesgosas.

Se realizaron intervenciones en el 68,9% de las prescripciones validadas. El comportamiento de la prevención por tipo de error de medicación detectado se muestra en la Tabla 1. Como se observa se previno el 94,66% de los errores detectados, éstos precisamente fueron aquellos cuyas intervenciones fueron aceptadas. Se obtuvo además un índice de intervención de 1,3 por error detectado. Los errores correspondientes a vía de administración ina-

FIGURA 1

Distribución de los errores de medicación detectados

*I.I.T: Individualización Inadecuada de la terapia prescrita.
D.I: Dosis Inadecuada.
I.A.I: Intervalo de Administración Inadecuado.*

*V.A.I: Vía de Administración Inadecuada.
I.I.M.R: Interacciones Medicamentosas Riesgosas.*

deuada e individualización inadecuada de la terapia prescrita se previnieron al 100% a diferencia del resto de los errores detectados, aunque es válido destacar que éstos mostraron valores elevados en los porcentajes de prevención obtenidos. Fueron aceptadas el 95,8% de las intervenciones realizadas como se observa en la Tabla 2. Los medicamentos que motivaron la mayor cantidad de intervenciones fueron la Aspirina (30,65 %), Digoxina (24,62 %) y Captopril (16,08 %) (Figura 2).

Discusión

El predominio del sexo masculino y del grupo de edades correspondiente a los 68-83 años, se comporta similarmente a reportes especializados, que describen a este sexo y a la edad avanzada, como factores de riesgo no susceptibles de tratamiento, importantes en la aparición de las enfermedades cerebrovasculares (14-16). Se plantea que la incidencia de estas enfermedades es 1,25 veces superior en el sexo masculino con respecto al sexo femenino (17) y estudios recientes indican que a partir de los 55 años, se dobla el riesgo de sufrir un accidente cerebrovascular por cada década transcurrida (18). Según la literatura, el

grupo de pacientes mayormente afectado corresponde a los mayores de 65 años, (19), lo que coincide con los resultados obtenidos.

Igualmente la elevada incidencia de las enfermedades cerebrovasculares isquémicas (93,05%) en relación a las hemorrágicas, coincide con los reportes actuales, que plantean que las isquémicas representan aproximadamente el 80 % y que en general se admite la proporción de ECV Isquémicas/ Hemorrágicas oscila 10:1 y 20:1 aproximadamente (18).

El predominio de la Hipertensión Arterial (HTA), la Cardiopatía Isquémica, las ECV Isquémicas precedentes y la Diabetes Mellitus en las enfermedades concomitantes, se corresponde con el orden reportado en que éstas aparecen como factores de riesgo de estos eventos (18). La amplia utilización de las vitaminas, especialmente antioxidantes, antihipertensivos y antiagregantes plaquetarios está relacionada con la gran proporción de pacientes, con enfermedades isquémicas en las que se indican ampliamente estos medicamentos en el tratamiento general y específico de la fase aguda (18-20).

La incidencia predominante de las interacciones medicamentosas riesgosas (76%) en los errores de medicación detectados, resulta alar-

TABLA 1

Prevención de los diferentes tipos de errores de medicación

Errores de medicación (Clasificación)	Prevenidos		No prevenidos	
	Nº	%	Nº	%
Vía de administración inadecuada	3	100	–	–
Interacciones medicamentosas riesgosas	111	96,52	4	3,47
Dosis inadecuada	9	90	1	10
Intervalo de administración inadecuada	10	76,92	3	23,07
Individualización inadecuada de la terapia prescrita	9	100	–	–
Total	142	94,66	8	5,34

mante tratándose en su mayoría de pacientes geriátricos en los que éstas de no ser prevenidas, pudieran ser potencialmente peligrosas, debido a las modificaciones farmacocinéticas y farmacodinámicas propiciadas por sus características fisiopatológicas particulares, que los hacen ser individuos especialmente predisuestos a los efectos yatrógenos que éstas pudieran ocasionar (21-24). Estos resultados también coinciden con el análisis y seguimiento de problemas relacionados con medicamentos, a través del sistema de dosis unitarias, realizado por Nájera Pérez y colaboradores (25), en los que igualmente el mayor número de problemas estuvieron relacionados a interacciones medicamentosas.

En relación al comportamiento de la prevención de los errores de medicación detectados puede plantearse que los errores detectados en la vía de administración, prevenidos al 100%, incluyó la prescripción de Fenitoína por vía parenteral a pacientes con Hemorragia Subaracnoidea, con evolución satisfactoria, sugiriéndose el cambio a la administración por vía oral. En relación a los errores detectados en la individualización de la terapia, los que también previnieron al 100%, se incluyeron pacientes con Infarto Cerebral, con indicación

de Dextrosa al 5%, durante la fase aguda del ictus, lo que según la literatura especializada deben evitarse, pues es una solución glucosada e hipotónica que puede facilitar la producción de ácido láctico, como resultado de la glucólisis anaerobia desencadenada a causa de la disminución del flujo sanguíneo cerebral, aumentando el daño isquémico, además de favorecer el edema intersticial cerebral por efecto osmótico. Se sugirió su suspensión, y la utilización de soluciones salinas al 0,9% con adición de Vitaminas del Complejo B, C, Sulfato de magnesio y Gluconato de potasio. (26-28). También dentro de este grupo, se incluyeron pacientes no epilépticos con Infarto Cerebral, con indicación de Fenobarbital 100 mg/12h para la prevención de convulsiones, a los que se les contraindicó el uso de barbitúricos por el aumento del riesgo de depresión respiratoria y neumonitis y se recomendó la indicación de anticonvulsivantes sólo si ocurrían crisis epilépticas. También se incluyeron pacientes con Accidente Isquémico Trombótico, sin indicación de antiagregante plaquetario, sin referencia de contraindicación, en los que se sugirió la inclusión inmediata del antiagregante plaquetario en el esquema terapéutico, particularmente el ASA.

TABLA 2

Intervenciones realizadas y aceptación por el facultativo

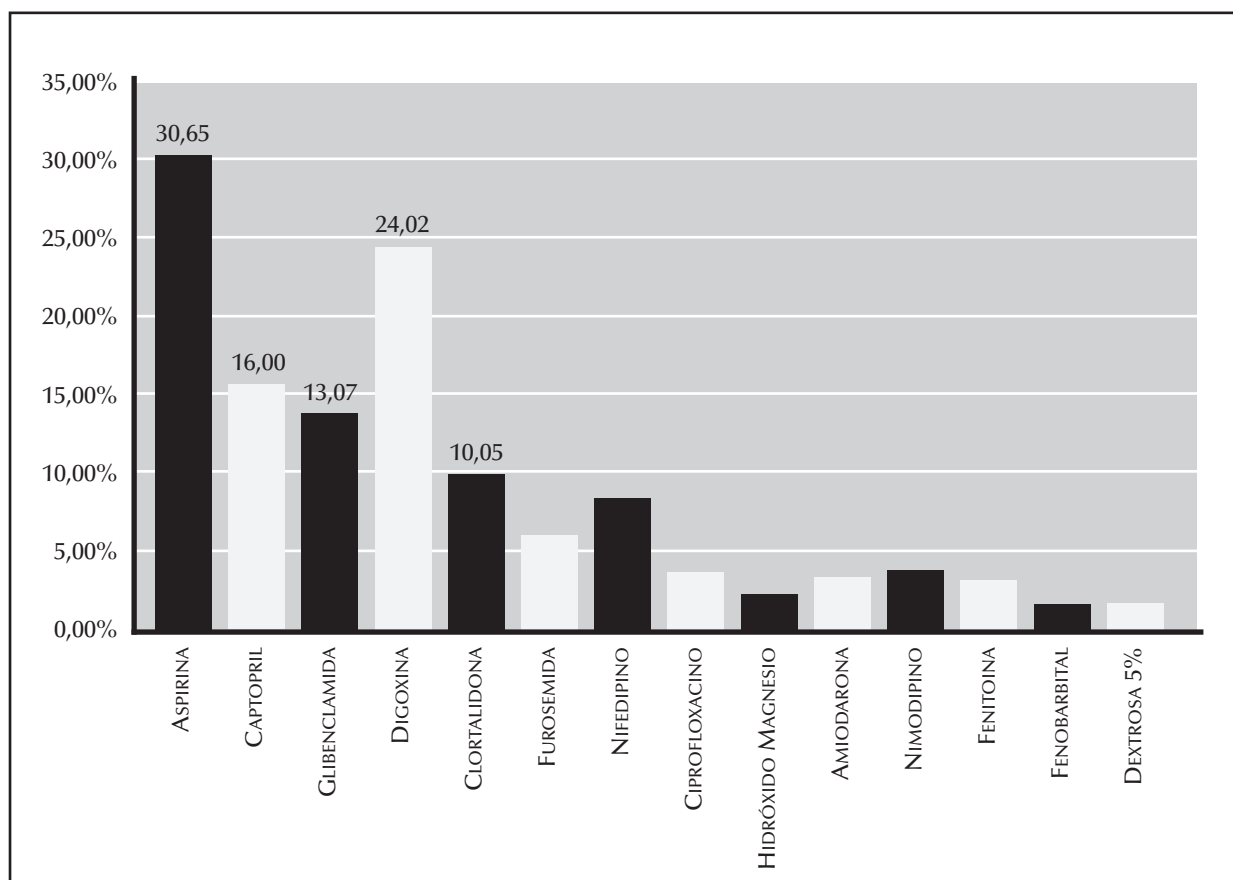
Intervenciones realizadas	Aceptadas N°	%	Rechazadas N°	%	Total N°	%
Iniciar medicamento	30	100.00	0	0	30	15,38
Suspender medicamento	3	100.00	0	0	3	1,51
Sustituir medicamento por alternativo más seguro	4	100.00	0	0	4	2,01
Aumentar dosis	21	84	4	16	25	12,82
Disminuir dosis	54	98,19	1	1,81	55	28,20
Aumentar intervalo de administración	44	93,62	3	6,38	47	24,10
Sugerencias a la dieta	28	100.00	0	0	28	14,36
Cambio de vía de administración	3	100.00	0	0	3	1,51
Total	187	95,9	8	4,10	195	100,00

Las interacciones medicamentosas riesgosas más frecuentes fueron Aspirina-Captopril, Aspirina-Glibenclamida, y Clortalidona-Digoxina las que fueron prevenidas en su totalidad, y las que involucran precisamente a los tres medicamentos (Aspirina, Digoxina y Captopril) que más intervenciones propiciaron. En el caso del ASA-Captopril, la administración conjunta de ASA con inhibidores de la Angiotensina-convertasa se considera como riesgo de fracaso terapéutico, por posible antagonismo farmacológico, como consecuencia de la inhibición de la síntesis de prostaglandinas por parte del ácido acetilsalicílico. Las prostaglandinas tienen un efecto vasodilatador marcado a nivel renal, y su defecto puede conducir a una reducción de la diuresis, con acumulación de agua y electrolitos, pudiendo desarrollar un posible efecto hipertensor, con lo cual se antagonizan los efectos antihipertensivos de los inhibidores de la Angiotensina-Convertasa (26,27). En estos casos las sugerencias para su prevención y seguimiento, incluyeron evitar el uso simultáneo espaciando la administración,

ó aumentar la dosis de antihipertensivo, vigilando además las cifras de tensión arterial. (28)

En relación a la combinación de ASA-Glibenclamida, se plantea la potenciación de la acción hipoglucemiante de esta sulfonilurea, pues el ácido acetilsalicílico la desplaza de sus lugares de unión a proteínas plasmáticas, aumentando sus concentraciones libres en sangre (26,27). Las sugerencias en estos casos incluyeron igualmente evitar uso simultáneo espaciando la administración, ó disminuir la dosis de hipoglucemiante. (28). Por otra parte la administración conjunta de Clortalidona-Digoxina, se plantea la potenciación de la toxicidad de esta última, debido a la hipopotasemia inducida por el diurético (27,28). En estos casos las sugerencias incluyeron usar las dosis menores posibles del diurético, hacer con el diurético tratamiento intermitente 2 o 3 veces a la semana, por ser la Clortalidona un diurético de acción prolongada, aumentar el potasio en la dieta, con plátanos, naranja, administrar suplementos de potasio por vía oral ó añadir al esquema terapéutico un diurético ahorrador de potasio. (28)

FIGURA 2

Medicamentos que motivaron intervenciones farmacéuticas

Se previnieron además errores detectados en la dosificación. Entre ellos se destacó, la prescripción de Furosemida sobredosificada a pacientes geriátricos con insuficiencia cardíaca, y la subdosificación de Nimodipino a pacientes con Hemorragia Subaracnoidea, en los que especialmente este medicamento es importante, pues previene la aparición del vasoespasmio, una de las complicaciones más severas de esta ECV Hemorrágica. (16-20)

La no prevención de un número reducido de errores (6,34%), estuvo relacionada principalmente con el hecho de que el facultativo decidió mantener el esquema terapéutico, y no aceptó las recomendaciones realizadas. Los ejemplos más significativos que se ubican dentro de los errores no prevenidos, incluyen interacciones riesgosas detectadas en dos pacientes con Hemorragia Subaracnoidea, a

los que se les indicó Fenobarbital-Nimodipino y Fenitoína-Nimodipino respectivamente, interacciones en las que disminuye el efecto del antagonista del calcio por inducción de su metabolismo por Fenobarbital y Fenitoína, ambos inductores enzimáticos (25,26). Se sugirió el aumento de la dosis del Nimodipino (27) y sin embargo no fue aceptada por el facultativo.

También se detectó sobredosificación del hipoglucemiante Glibenclamida, se indicó 10 mg a paciente diabético en desayuno, almuerzo y comida, dosis que se excede de la dosis máxima diaria permitida (15 mg), sugiriéndose su corrección. Otro de los ejemplos incluyó el error en el intervalo de administración del Ciprofloxacino a pacientes a los que se les indicó a razón de 500 mg/6h cuando lo establecido es 250-750 mg/12 horas. No obstante

se previno al facultativo de los riesgos relacionados con la permanencia de cada error en la farmacoterapia y se sugirió la observación y el estricto seguimiento del paciente, a través de las notificaciones escritas realizadas. (26,27)

Los resultados evidencian que la inclusión del farmacéutico en las áreas de cuidado al paciente, le permite relacionarse con los demás profesionales del equipo de salud, además de realizar el seguimiento diario y análisis de cada prescripción en beneficio del paciente, precisamente el hecho de realizar la validación de la prescripción en el propio servicio hospitalario condujo a una estrecha comunicación entre el farmacéutico y el equipo de salud.

Estos resultados coinciden además con otras experiencias en las que se ha demostrado que a través del SDMDU el farmacéutico tiene la posibilidad de optimizar la farmacoterapia que se le dispensa al paciente, a través de su intervención en los errores de medicación (25,28-34).

Una de las recomendaciones que establecen la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria y la American Society of Hospital Pharmacist, para la prevención de errores de medicación, radica en que el farmacéutico, antes de dispensar, debe revisar la copia de la prescripción y ante una duda u otro error confirmar directamente con el facultativo, (35-38) lo que propicia el SDMDU.

Los resultados obtenidos demuestran la superioridad de este sistema en relación al tradicional, en la prevención de errores de medicación en las prescripciones médicas, lo que contribuye a una mejor calidad asistencial. La farmacoterapia dispensada, se optimiza previamente, y el profesional farmacéutico se integra al equipo de salud, ventajas de gran repercusión clínica, debido a la necesaria atención que deben recibir los pacientes con enfermedades cerebrovasculares, las cuales constituyen actualmente la primera causa de disfunción neurológica y la tercera causa de muerte tanto en países desarrollados como en Cuba. (19)

Bibliografía

1. Sociedad Española de Farmacéuticos de Hospital. Normas y procedimientos del control y distribución de medicamentos en hospitales. [En línea] URL disponible en: <http://www.sefh.es/normasy6.2002htm>
2. Calvin M, Rodríguez B. Implicación activa del farmacéutico en la atención al paciente a través de la dispensación de medicamentos. *Rev Farm Hosp* 1992; 16 (Nº especial):28-9.
3. Ronda J. Servicios farmacéuticos en instituciones geriátricas. *Boletín de la OFIL* 1996: 5
4. Latiolais CJ. El papel del farmacéutico en mejorar los sistemas de distribución de medicamentos. [Trabajo presentado en el II Simposium Internacional sobre envasado de medicamentos en dosis unitarias. España. 1982:29-34].
5. Ronda J. Distribución de medicamentos en dosis unitaria en hospitales. Presentado en el II Simposium Internacional sobre envasado de medicamentos en dosis unitarias. España.1982:17-21
6. Sedeño C, Núñez I, Tur R, Cuba M. Comparación entre dos sistemas de distribución de medicamentos: tradicional y por unidades. *Rev Cub Farm* 1997; 31(1): 44-48.
7. Cloninger T. Implantación de un sistema de distribución de medicamentos por dosis unitarias apoyado en tecnología de código de barras. Presentado en el I Congreso Mundial sobre el envasado de medicamentos en dosis unitarias. Alicante. España 2000:169-180.
8. Santos B, Del Prado JR, Bautista J. Hacia la calidad en los Sistemas de Distribución de Medicamentos por Dosis Unitarias. *Rev Aten Farm* 2002; 4(1): 49-55
9. Organización Panamericana de la Salud. División de Desarrollo de Sistemas y Servicios de Salud. Programa de Medicamentos Esenciales y Tecnología. Guía para el desarrollo de servicios hospitalarios: Sistema de distribución de medicamentos por dosis unitaria. Washington DC:OPS:1997. [En línea] URL. Disponible en <http://165.158.1.110/english/hsp/hsp-pv.htm>.
10. ASHP statement on pharmacist's responsibility for distribution and control of drug products. In: *Practice Standards of ASHP 1996-1997*. Defferbaugh, ed Bethesda, MD: American Society of Health System Pharmacist; 1996. [En línea] URL. Disponible en: <http://www.ashp.org/bestpracti>

- ces/Drugdistributionandcontrol:Distribution-statement.
11. Dispensación y distribución de medicamentos en dosis unitaria. [En línea] URL. Disponible en: <http://www.Krz.2001.es>.
 12. American Society of Hospital Pharmacist's. ASHP Technical Assistance Bulletin on Hospital Drug Distribution and Control. *Am J Hosp Pharm* 1980; 37: 1097-1103. [En línea] URL. Disponible en : http://www.ashp.org/best_practices/Drug_distribution_and_control:Distribution-TechnicalAssistanceBulletins.html.
 13. Ronda J. Presentación del I Congreso Mundial sobre el envasado de medicamentos en dosis unitarias. Alicante. España 2000: 9-12
 14. Caplan L. Cerebrovascular Disease (Stroke). In: Stein J. *Internal Medicine*. Fourth Edition. Missouri EUA: Mosby-Year Book Editorial; 1994:1074-87
 15. Pulsinelli W, Levy D. Enfermedades cerebrovasculares. En: CECIL Tratado de Medicina Interna. 19na Edición. Philadelphia. Estados Unidos: Editorial Interamericana; 1994; vol II:2497-2526
 16. Enfermedad Cerebrovascular. En: El Manual Merck. 10ma Edición en CD ROM. España. Ediciones Harcourt; 1999.
 17. Bermejo F. Accidentes Vasculares Cerebrales. En: Farreras R. *Medicina Interna* . Decimocuarta edición en CD-ROM: España. Ediciones Harcourt; 2000:1356-67.
 18. Bermejo F. Accidentes Vasculares Cerebrales En: Farreras R. *Medicina Interna* . Decimotercera edición en CD-ROM. España: Ediciones Harcourt; 1994: 1431-1442.
 19. Enfermedades Cerebrovasculares. [En línea]URL. Disponible en: http://www.trabajadores.cubaweb.cu/fijos/salud/enfermedades_crónicas/2002
 20. Fernández O, Pando A, Buergo M, Mestre R, Moreno J. Afecciones neurológicas más frecuentes. En: Álvarez R. *Principales afecciones del individuo en los contextos familiares y social*. Temas de Medicina General Integral. La Habana : Editorial Ciencias Médicas; 2001;t 2:895-909.
 21. Ahronheim JC. Drug use in the elderly. En: *Handbook of prescribing medications for geriatrics patients*. Boston, Little Brown Company; 1997:1-12
 22. Esteban C. Uso de fármacos en la edad geriátrica. En: Muñoz B, Villa LF. *Manual de Medicina Clínica. Diagnóstico y terapéutica*. España ; 2000
 23. García FM, Fruns I, López MC, Mataix A. Alteraciones farmacocinéticas en los ancianos. *Rev Farm Hosp*. 1992; 16(3): 155-160
 24. Cuellar S. Interacciones de los medicamentos. En: Cuellar S et al. *Avances en Farmacología*. Edición en CD ROM: España; 1998: 77-97
 25. Nájera M.D, Aranda A, Munilla A, Matoses C, Ventura M, Iranzo M.D. Análisis y seguimiento de los problemas relacionados con medicamentos a través del sistema de dosis unitaria. *Revista Farm Hosp*. 2004; 28(Nº. Ext,1):56-57.
 26. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Bot: Base de Datos de Medicamentos. España. 1999.
 27. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Catálogo de Especialidades Farmacéuticas. España. 1997.
 28. De Cos MA. Interacciones de fármacos y sus implicaciones clínicas. En: Florez J, Armijo J. *Farmacología humana*. Edición en CD-ROM: España; 1996: 165-176.
 29. Castillo Y. Dosis Unitaria en Venezuela. *Rev OFIL* 1998; 9: 44-50.
 30. Gayán M. Control de calidad de un sistema de distribución de medicamentos en dosis unitarias (SDMDU) en un hospital comarcal. *Rev Farm Hosp* 1999; 23 (Nº Especial) : 7
 31. Aznarte P, Díaz M, Martínez M, Fernández E, Nájera MD. Evaluación de la intervención farmacéutica en un sistema de distribución de medicamentos en dosis unitarias. *Rev Farm Hosp* 1999; 23 (Nº Especial) : 9
 32. Carmona G, Ortega P, Torres F, Guevara E, Valle L, López E. Intervención farmacéutica en la prescripción de medicamentos. *Rev Farm Hosp* 1999; 23 (Nº Especial) : 11
 33. Aznar J, Fernández M, Ferriols M, Tordera M, Ruiz M. Análisis de las intervenciones farmacéuticas a través del sistema de distribución de medicamentos por dosis unitarias. *Rev Farm Hosp* 1999; 23 (Nº Especial): 12
 34. Obaldia M, Coloma I R, Alfaro A, Torregrosa N, Martínez M. Intervención del far-

- macéutico en la terapéutica hospitalaria a través del sistema de distribución de medicamentos por dosis unitaria. Rev. Farmacia Hospitalaria 1995; 19(2): 80-85
35. Oddis J. El pasado, el presente y el futuro en la distribución de medicamentos en dosis unitarias. Presentado en el I Congreso Mundial sobre el envasado de medicamentos en dosis unitarias. Alicante. España 2000: 61-68.
36. American Society of Hospital Pharmacist's. ASHP Guidelines on preventing Medication Errors in Hospitals. Am J Hosp Pharm 1993; 50:305-14. [En línea] URL. Disponible en: <http://www.ashp.org/bestpractices/MedicationMisadventures-Guidelines.htm>.
37. Blasco P, Mariño E, Aznar MT. Desarrollo de un método observacional prospectivo de estudio de errores de medicación para su aplicación en hospitales. Proyectos de Investigación SEFH. 2000.
38. Lacasa C, Humet C, Cot R .Errores de medicación. Prevención diagnóstico y tratamiento. Barcelona: Editorial EASO; 2000.
39. American Society of Hospital Pharmacist's. Recommendations from the National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention. 1999. [En línea] URL. Disponible en: <http://www.ashp.org/bestpractices/MedicationMisadventures-Guidelines.htm>.

ANEXO 1

NOTIFICACIÓN DE ERROR DE MEDICACIÓN-PRESCRIPCIÓN INTERVENCIÓN FARMACÉUTICA			
Servicio:		Fecha:	
Paciente:		Nº H. Clínica:	Cama:
Edad:	Peso:	Talla:	Antecedentes Patológicos Personales
Diagnóstico			
Descripción de error de medicación detectado:			
Sugerencia:		Intervención Farmacéutica: Iniciar medicamento Suspender medicamento Aumentar dosis Disminuir dosis Aumentar intervalo de dosificación Disminuir intervalo de dosificación Sustituir medicamento por alternativo más efectivo/seguro. Cambiar vía de administración Sugerencias a la dieta del paciente Aceptada: Rechazada:	
Firma Facultativo:		Firma Farmacéutico:	

Utilización de nuevos medicamentos en un Área de Atención Primaria de la Comunidad de Madrid: en el año 2004

Rev. O.F.I.L. 2006, 16;1:24-37

BANDRÉS LISO AC*, FIDALGO GARCÍA L*, DOMÉNECH SENRA P**

*Farmacéutica de área de Atención Primaria.

**Médico de Familia. Coordinadora Docente.

Gerencia Atención Primaria Área 8, Móstoles. Madrid (España)

Resumen

Objetivo: cada año se comercializan nuevos medicamentos pero algunos de ellos no aportan ninguna ventaja terapéutica sobre los disponibles. El objetivo de este trabajo es describir el consumo de nuevos fármacos (los comercializados en los últimos 5 años) y la evolución de su prescripción en el año 2004.

Diseño: estudio descriptivo, transversal.

Emplazamiento: Área 8 de Atención Primaria de la Comunidad de Madrid. España.

Contexto: prescripción por receta realizada por los médicos de atención primaria del área 8.

Mediciones principales: gasto total, número de envases y gasto por envase de principios activos nuevos.

Resultados: en los últimos 5 años, se incorporan 57 nuevos principios activos que suponen el 2,72% del total de los envases y el 8,30% del total del gasto en 2004 en el área 8. De estos, 36 son de categoría C (no aportan ventajas terapéuticas) y constituyen el 1,84% del total de los envases y el 4,69% del gasto. El gasto por envase de los nuevos principios activos (32,06 euros) y el de los de categoría C (26,83 euros) es superior al gasto por envase de todos los principios activos (10,53 euros). El incremento interanual

Correspondencia:

Ana Cristina Bandrés Liso

Alonso Cano, 8

28933 Móstoles (Madrid)

E-mail: abandrés.gapm08@salud.madrid.org

(2004/2003) del gasto en nuevos principios activos (52,8%) es superior al incremento del gasto total (8,38%). Aunque la prescripción de nuevos medicamentos es similar en los distritos del Área (con hospitales de referencia distintos), existen diferencias importantes en el incremento interanual en la prescripción de nuevos medicamentos.

Conclusiones: los nuevos medicamentos se incorporan a la prescripción, independientemente de su aportación terapéutica. Estos, con precios elevados, contribuyen de forma importante al incremento del gasto farmacéutico.

Palabras clave: **Atención primaria, prescripción, nuevos medicamentos.**

Use of new drugs in one Area of Primary Health Care in Madrid: in the year 2004

Summary

Objective: every year new drugs are approved for marketing, only a few of them represent a significant advantage if compare with the medications already available on the market. The objective of this study is to analyse and collect relevant data needed to define the consumption of new medications (product drugs distributed during the past five years) and prescription evolution in 2004.

Design: descriptive and transversal study.

Setting: Number 8 Primary Health Care Area. Madrid. Spain

Context for the study: drugs prescribed by doctors from Primary Health Care Area 8.

Main measurement: total expenditure, packages items and cost per item for new active principles.

Results: During the last five years, 57 new active drugs have been added to prescription in Primary Health Care. It accounts for 2.72 % of the total number of items prescribed and 8.30% in terms of total prescription costs. Of the new drugs, 36 were included in category C (new drugs considered to do not ad clinical benefits/ do not ad therapeutic advantages /do not improve therapeutic efficiency) which represents 1.84% of the total number of items and 4.69 % of the total expenditure in the Area 8. Cost per item of new drugs is 32.06 euros and for those categorize as C (26.83 euros) is significantly higher than the cost per item for all active principles (10.53 euros). Expenditure increase from 2003 to 2004 on new active drugs (52.8%) is dramatically higher than total expenditure increase (8.38%). Although prescription of new drugs is similar in the different districts of the Area (which include different Hospitals of reference) there are signigicant differences in the prescription of new medications interannual increase.

Conclusions: New drugs are prescribed regardless of their therapeutic advantage. Additionally, their high prices contribute significantly to the growth of pharmaceutical budget.

Key Words: **Primary Health Care, prescription, new drugs.**

Introducción

Cada año se incorporan al arsenal terapéutico nuevos fármacos, algunos de los cuales no suponen ningún avance en la terapéutica.

En Estados Unidos, la mayoría de los nuevos principios activos aprobados entre los años 1989 y 2000 (46%) son modificaciones de moléculas existentes, que no aportan ninguna ventaja a la terapéutica, y sólo el 15% ofrece mejoras significativas. El precio medio de estos nuevos medicamentos es el doble que el de los antiguos, contribuyendo en más de un tercio al incremento del gasto farmacéutico en este país entre 1995-2000 (1).

En un estudio realizado en una región de Canadá, se observa que de todos los fármacos nuevos introducidos entre 1990 y 2003, el 87% no supone mejoras sustanciales sobre los ya existentes (son fármacos denominados *me-too*) y que éstos, con un coste medio por día de tratamiento que es el doble al generado por las marcas antiguas, son los responsables del 63% del gasto farmacéutico y la principal causa del incremento del gasto en esa región (2).

En España, en los últimos 25 años, se introducen 730 nuevos principios activos, más caros que los medicamentos antiguos, siendo innovadores el 17%, mientras que el 45% no supone ninguna innovación (3). Varios estudios han encontrado una considerable penetración en el mercado de los nuevos fármacos, independientemente de su grado de innovación (4), correspondiéndoles el 4% del crecimiento del gasto farmacéutico en 2003 (11,7%) (5). Un informe del Servicio Gallego de Salud destaca que el precio de los nuevos medicamentos es el mayor lastre para el gasto farmacéutico, con una influencia 20 veces superior al incremento en el número de pensionistas (6).

El objetivo del estudio es conocer el impacto de los nuevos medicamentos en el Área 8 de Atención Primaria de la Comunidad de Madrid.

Material y método

Diseño. Estudio descriptivo, transversal para estudiar la prescripción de nuevos princi-

prios incluyendo los principios activos de categoría C en el año 2004. Se define como nuevo principio activo al comercializado en los últimos 5 años (1999-2003), y principio activo de categoría C aquel que supone una nula o muy pequeña mejora terapéutica según la clasificación del Ministerio de Sanidad y Consumo (MSyC) (Tabla 1) (7). Desde el año 2003, el MSyC no clasifica los principios activos, por lo que se consideran de categoría C los que determina la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios de la Comunidad de Madrid.

Población objeto de estudio. La población objeto de estudio es toda la prescripción realizada por los médicos de atención primaria del área 8 durante el año 2004. El área 8 está situada en la zona suroeste de la Comunidad de Madrid y atiende una población aproximada de 460.000 habitantes, disponiendo de 21 centros de salud, distribuidos en 3 distritos sanitarios: 7 centros en distrito de Alcorcón, 8 en el de Móstoles y 6 en el rural. Dispone de dos hospitales, hospital de Móstoles, referencia para los centros del distrito de Móstoles, y Fundación Hospital Alcorcón, referencia para los centros de los distritos de Alcorcón y rural.

Criterios de Inclusión. Se incluyen todas las recetas realizadas por los médicos de atención primaria del área 8 durante 2004 cuyo gasto se imputa a dicho nivel de atención primaria.

Criterios de exclusión. Fármacos de uso hospitalario, diagnóstico hospitalario y los que requieren visado de inspección, ya que el gasto que generan se imputa a atención especializada, con la excepción de rofecoxib y celecoxib que, aunque requieren visado, son imputados a atención primaria.

Variables de estudio. Gasto total, número de envases y gasto por envase de todos los principios activos, principios activos nuevos y principios activos nuevos de categoría C.

Fuente de datos. Los datos se obtienen del sistema de información de la prestación farmacéutica de la Comunidad de Madrid denominado Farmadrid.

Resultados

En el periodo 1999-2003, se autorizan 159 principios activos de los que sólo el 17%

TABLA 1

Clasificación del potencial terapéutico de los nuevos principios activos

Fuente: Ministerio de Sanidad y Consumo

<p>A*: Novedad terapéutica excepcional El nuevo medicamento supone un tratamiento o diagnóstico eficaz para una enfermedad que no podía ser tratada o diagnosticada adecuadamente con algún medicamento existente.</p>
<p>A: Importante mejora terapéutica El nuevo medicamento proporciona una mejora evidente, bien en cuanto eficacia o a seguridad, de una enfermedad para la que existía ya tratamiento disponible.</p>
<p>B: Modesta mejora terapéutica El medicamento constituye un avance modesto, pero real, sobre otros medicamentos disponibles en el mercado (menos reacciones adversas, menor coste del tratamiento, más cómodo para el paciente, útil en pacientes concretos, etc.)</p>
<p>C: Nula o muy pequeña mejora terapéutica El nuevo medicamento no está relacionado estructuralmente con ningún fármaco existente (es una nueva entidad farmacológica), pero no aporta ninguna ventaja significativa respecto a otros fármacos alternativos en la enfermedad para la que está indicado El nuevo medicamento es similar a uno o más fármacos ya disponibles en el mercado.</p>
<p>D: sin calificación. Del nuevo medicamento existe poca bibliografía y hay poca experiencia de uso para poder establecer una conclusión significativa. El nuevo fármaco no es comparable con ningún otro.</p>

representa una mejora terapéutica (datos no mostrados) (7-11). De todos ellos, 57 tienen indicaciones propias de atención primaria, es decir, pueden ser indicados y prescritos por los médicos de este nivel y, además, están financiados, constituyendo los fármacos objeto de este estudio (Tabla 2), siendo casi dos tercios de ellos (36 de los 57) de categoría C (aparecen sombreados en la Tabla 2). El mayor número de principios activos se incorpora en el año 2000 (14 nuevos fármacos). Cada año, más de la mitad de ellos son de categoría C, excepto en el año 2002, donde representan el 45,45% (Tabla 3).

Los datos de consumo de todos los principios activos, de los nuevos principios activos, de los nuevos principios activos de categoría C y el gasto por envase de cada uno de ellos aparece en la Tabla 4. La prescripción de los 57 principios activos nuevos supone el 2,72% del

total de los envases del área en 2004 y el 8,30% del total del gasto. Los 36 principios activos de categoría C constituyen el 1,84% del total de envases y el 4,69% del gasto total del área. A su vez, estos últimos suponen más de la mitad de los envases y del gasto en nuevos principios activos (67,52% de los envases y el 56,50% del gasto en nuevos principios activos). El gasto por envase de los nuevos principios activos es de 32,06 euros, superior al gasto por envase de todos los principios activos (10,53 euros). El gasto por envase de los de categoría C (26,83 euros) es inferior al de los principios activos no clasificados como C (42,95 euros).

Tiotropio (categoría B) es el fármaco nuevo más prescrito (en envases), seguido de dos ARA II (eprosartan y telmisartan) clasificados como categoría C al no presentar ventajas sobre ARA II previamente comercializados.

TABLA 2

Nuevos principios activos y sus indicaciones incorporados en Atención Primaria en el periodo 1999-2003

Aparecen sombreados los nuevos principios activos de categoría C

Fármaco	Año	Indicaciones
Entacapona	1999	Tratamiento de la enfermedad de parkinson y de fluctuaciones motoras de final de dosis, en combinación con preparados de levodopa/benserazida o levodopa/carbidopa
Eprosartan	1999	Tratamiento de la hipertensión esencial
Imoquimod	1999	Tratamiento tópico de las verrugas genitales y perianales externas (condiloma acuminata) y pequeños carcinomas basocelulares superficiales en adultos.
Miglitol	1999	Tratamiento complementario de la diabetes mellitus no insulino dependiente, en pacientes en los que el tratamiento dietético solo o combinado con sulfonilureas resulta insuficiente.
Moxifloxacino	1999	Infecciones respiratorias bacterianas, exarcebación aguda de la bronquitis crónica, neumonía adquirida en la comunidad, excepto neumonía grave y sinusitis bacteriana aguda.
Rabeprazol	1999	Úlcera duodenal activa, úlcera gástrica benigna y reflujo gastroesofágico erosivo u ulcerativo.
Repaglinida	1999	Pacientes con diabetes mellitus tipo 2 cuya hiperglucemia no puede ser controlado con dieta peso y ejercicio. En combinación con metformina en pacientes que no se controlan sólo con esta.
Rizatriptan	1999	Tratamiento agudo de la fase de cefalea de la crisis de migraña con o sin aura.
Telmisartan	1999	Tratamiento de la hipertensión esencial
Tinzaparina	1999	Tratamiento de la trombosis venosa profunda
Tolterodina	1999	Tratamiento de la vejiga inestable con síntomas de incontinencia, polaquiuria o incontinencia urgente.
Zafirlukast	1999	Profilaxis y tratamiento de asma como terapia adicional de mantenimiento en pacientes en los que los beta agonistas de acción corta a demanda no proporcionan suficiente control clínico, así como en pacientes con asma persistente leve o moderada no controlados con corticosteroides inhalados.
Almotriptan	2000	Tratamiento agudo de los ataques de migraña con o sin aura.
Brinzolamida	2000	Reducción de la presión intraocular elevada en los casos de hipertensión intraocular, glaucoma de ángulo abierto. En monoterapia en pacientes que no responden a los betabloqueantes o éstos están contraindicados o bien como terapia adyuvante a betabloqueantes.
Celecoxib	2000	Alivio sintomático en el tratamiento de la artrosis o de la artritis reumatoide.
Dosmalfato	2000	Prevención y tratamiento de las lesiones gastroduodenales inducidas por tratamientos crónicos con antiinflamatorios no esteroideos.
Emedastina	2000	Tratamiento sintomático de la conjuntivitis alérgica estacional.
Exemestano*	2000	Tratamiento del cáncer de mama avanzado en mujeres en estado postmenopáusico natural o inducido cuya enfermedad ha progresado tras terapia con antiestrogénos. No se ha demostrado su eficacia en pacientes con estado de receptor de estrógenos negativo.
Insulina Aspart	2000	Tratamiento de pacientes con diabetes mellitus.
Lomefloxacino	2000	Tratamiento de las infecciones superficiales del ojo y sus anexos debido a bacterias sensibles a lomefloxacino: conjuntivitis, úlcera corneal infecciosa, blefaritis, orzuelo, infecciones postoperatorias.
Permetrina	2000	Tratamiento de la escabiosis o sarna (<i>Sarcoptes Scabiei</i>).
Quetiapina	2000	Tratamiento de la esquizofrenia.
Risedronato Sodico	2000	Tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica establecida para la reducción del riesgo de fracturas vertebrales. Prevención de la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas con riesgo aumentado de osteoporosis. Para mantener o aumentar la masa ósea en mujeres postmenopáusicas sometidas a un tratamiento sistémico prolongado (>3 meses) con dosis $\geq 7,5$ mg/día de prednisona o equivalente.
Rofecoxib	2000	Alivio sintomático en el tratamiento de la artrosis.
Sevelamer*	2000	Control de la hiperfosfatemia en pacientes adultos en hemodiálisis.
Zaleplon	2000	Tratamiento de pacientes que tiene dificultades para quedarse dormidos. Solo indicado cuando el trastorno es severo, incapacitante o causando angustia extrema al individuo.

TABLA 2

Nuevos principios activos y sus indicaciones incorporados en Atención Primaria en el periodo 1999-2003

Aparecen sombreados los nuevos principios activos de categoría C

Fármaco	Año	Indicaciones
Barnidipino	2001	Hipertensión esencial leve a moderada
Dexibuprofeno	2001	Tratamiento sintomático del dolor y la inflamación asociados a la artrosis, del dolor agudo producido durante la menstruación (dismenorrea primaria) y de otras formas de dolor leve a moderado, como el dolor músculo-esquelético o el dolor dental.
Levetiracetam	2001	Pacientes con epilepsia como terapia concomitante en el tratamiento de inicio de las crisis de inicio parcial con o sin generación secundaria.
Levosulpirida	2001	Tratamiento de la dispepsia funcional tipo dismotilidad en aquellos pacientes que no responden a las medidas higienicodietéticas.
Oxcarbazepina	2001	Tratamiento de las crisis epilépticas parciales con o sin generalización secundaria con crisis tónico-clónicas. Está indicado para ser utilizado en monoterapia o en terapia combinada en adultos y niños ≥ 6 años.
Telitromicina	2001	Tratamiento de las siguientes infecciones: neumonía adquirida en la comunidad, leve o moderada.-Reagudización de bronquitis crónica. Sinusitis aguda.Amigdalitis/Faringitis, producidas por beta estreptococos del grupo A, como alternativa cuando los antibióticos betalactámicos no son adecuados.
Atovacuona	2001	Tratamiento agudo de la neumonía, de carácter leve o moderado, producida por <i>Pneumocystis carinii</i> .
Amisulprida	2002	Tratamiento de la esquizofrenia.
Bimatoprost	2002	Reducción de la presión intraocular elevada en el glaucoma de ángulo abierto crónico e hipertensión ocular. Como monoterapia en pacientes que no responden, está contraindicada o son intolerantes a la terapia de primera elección. Como terapia combinada con beta bloqueantes.
Tiotropio	2002	Tratamiento de mantenimiento de de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
Dienogest	2002	Terapia hormonal sustitutiva para los síntomas de la deficiencia de estrógenos en mujeres postmenopausicas durante 1 año como mínimo y que aún tienen útero. La experiencia con el uso de este fármaco en mujeres mayores de 65 años es limitada.
Eletriptan	2002	Tratamiento agudo de la fase de cefalea de los ataque de migraña con o sin aura.
Esomeprazol	2002	Enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE). Tratamiento de la esofagitis erosiva por reflujo. Control a largo plazo de pacientes con esofagitis curada para prevenir las recidivas. Tratamiento sintomático de la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE).
Fondaparinux*	2002	Prevención de accidentes tromboembólicos venosos en pacientes sometidos a cirugía ortopédica mayor de las extremidades inferiores, como fractura de cadera, cirugía mayor de rodilla y prótesis de cadera.
Hidroxicloroquina Sulfato	2002	Artritis reumatoide aguda o crónica. Lupus eritematoso sistémico y discoide crónico. Ataque agudo de malaria no complicado, ocasionado por <i>Plasmodium vivax</i> , <i>P. malariae</i> , <i>P. ovale</i> y cepas susceptibles de <i>P. falciparum</i> .
Racecadotril	2002	Tratamiento sintomático complementario de las diarreas agudas en lactantes (> 3 meses) y en niños cuando la rehidratación oral y las medidas de soporte habituales sean insuficientes para controlar el cuadro clínico.
Travoprost	2002	Reducción de la presión intraocular elevada en pacientes con hipertensión ocular o glaucoma de ángulo abierto que no toleran o no responden adecuadamente a otros tratamientos para la reducción de la presión intraocular, bien como monoterapia o como terapia coadyuvante.
Ziprasidona*	2002	Tratamiento de la esquizofrenia.
Brivudina	2003	Tratamiento precoz del herpes zóster agudo en adultos inmunocompetentes.
Desloratadina	2003	Alivio de los síntomas asociados con rinitis alérgica, urticaria idiopática crónica.
Diacereina	2003	Tratamiento sintomático de la artrosis.

TABLA 2

Nuevos principios activos y sus indicaciones incorporados en Atención Primaria en el periodo 1999-2003

Aparecen sombreados los nuevos principios activos de categoría C

Fármaco	Año	Indicaciones
Frovatriptan	2003	Tratamiento agudo de la fase de cefalea de los ataques de migraña con o sin aura.
Insulina Glargina	2003	Tratamiento de la diabetes mellitus en adultos y niños a partir de los 6 años, cuando se precise tratamiento con insulina. En pacientes con DM tipo 2 también puede administrarse con antidiabéticos orales.
Levocetirizina	2003	Tratamiento de síntomas asociados a enfermedades alérgicas como rinitis alérgica estacional (incluyendo los síntomas oculares), rinitis alérgica perenne, urticaria crónica idiopática.
Manidipino	2003	Tratamiento de la hipertensión arterial esencial leve a moderada.
Olopatadina	2003	Tratamiento de los signos y síntomas oculares de la conjuntivitis alérgica estacional.
Pimecrolimus	2003	Pacientes ≥ 2 años de edad con dermatitis atópica leve-moderada para el tratamiento a corto plazo de los signos y síntomas y en tratamiento intermitente a largo plazo para prevenir la aparición de los brotes.
Rifaximina	2003	Enterocolitis bacteriana resistente al tratamiento sintomático en pacientes de riesgo por patología asociada, inmuno-depresión o edad avanzada. Colitis pseudomembranosa en pacientes resistentes a la vancomicina, diverticulitis aguda. También está indicado como profilaxis pre y post operatoria en cirugía del tracto gastrointestinal y como terapia coadyuvante en la hiperamoniemia.
Rimexolona	2003	Tratamiento de la inflamación postoperatoria tras la cirugía ocular, para el tratamiento de la uveítis anterior y para el tratamiento de las inflamaciones de la conjuntiva bulbar y parpebral, córnea y segmento anterior del ojo, que responden al tratamiento con esteroides. La inflamación debe ser de naturaleza no infecciosa. En casos más graves, y si la parte posterior del ojo está afectada, se recomienda inyección subconjuntival o tratamiento sistémico.
Rupatadina	2003	Tratamiento de los síntomas asociados a la rinitis alérgica estacional y perenne.
Imidapril	2003	Tratamiento de la hipertensión esencial.

* Estos fármacos aunque tienen indicaciones propias de atención especializada, pueden ser indicados y prescritos por los médicos de atención primaria y su gasto se imputa a atención primaria por lo que se han incluido dentro del estudio.

TABLA 3

Principios activos comercializados entre 1999-2003 en Atención Primaria

Año	Nº principios activos nuevos	Nº principios activos nuevos de categoría C	% principios activos nuevos de categoría C
1999	12	10	83,33%
2000	14	9	64,28%
2001	7	4	57,14%
2002	11	5	45,45%
2003	13	8	61,53%

Los principios activos nuevos que más gasto generan son tiotropio y risedronato (categoría B) seguidos de telmisartan, tolterodina, eprosartan e insulina aspart (todos ellos categoría C). Los principios activos nuevos más caros son sevelamer, exemestano, ziprasidona y fondaparinux.

Tal como se observa en la Tabla 5, aproximadamente la mitad de los nuevos fármacos (27) son para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares (5 antihipertensivos, 4 anti-diabéticos y 2 anticoagulantes), enfermedades mentales (8) y para el tratamiento del dolor (8), y la mayoría de ellos son de categoría C. Estos 27 nuevos principios activos suponen el 50% de los envases consumidos de los nuevos fármacos (la patología cardiovascular supone 32% del total de envases, el tratamiento del dolor 12% y las enfermedades mentales un 6%) y el 50% del gasto en nuevos principios activos (la patología que más gasto genera es la cardiovascular con un 29% del gasto, enfermedades mentales 13% y tratamiento del dolor 8%). La patología respiratoria, con sólo 5 nuevos principios activos (4 de categoría C), es la segunda patología con mayor consumo en envases y gasto, después de la cardiovascular.

Análisis de la prescripción por distrito. La Tabla 6 presenta los datos del distrito de Móstoles y la Tabla 7 los de los distritos de Alcorcón y rural. Destaca que, en ambos distritos, el gasto por envase de los nuevos principios activos no considerados como categoría C es mayor que el de los categoría C y, además, triplica el gasto por envase que suponen todos los principios activos.

Evolución en la prescripción de nuevos principios activos (2004/2003). En la Tabla 8 aparecen los incrementos interanuales del consumo de principios activos nuevos, por año de comercialización. El incremento en el número de envases de nuevos principios activos en el área es 38,21%, muy superior al observado cuando se consideran todos los principios activos (6,22%). El incremento de gasto interanual se sitúa en un 52,80%, frente a un incremento total de 8,38%. Los principios activos que más aumentan su consumo son los comercializados más recientemente (año 2002). Los incrementos en consumo (envases y gasto) en los distritos de Alcorcón y rural, son

superiores a los del distrito de Móstoles y del área.

Discusión

Durante los años 1999-2003, se autorizan y financian con fondos públicos en el ámbito de atención primaria 57 nuevos principios activos. Aunque los envases prescritos de estos en el área 8 suponen un porcentaje bajo sobre el total de envases, conllevan un importante gasto debido a su elevados precio. Es razonable pensar que los nuevos medicamentos tengan precios superiores a los antiguos ya que la industria debe rentabilizar los gastos en investigación realizados, pero ¿aportan lo suficiente a la terapéutica para justificar precios tan elevados? Contestar a esta pregunta exige la realización de estudios farmacoeconómicos. En España, no es necesario la realización de estos estudios para fijar el precio de los medicamentos, a diferencia de lo que ocurre en Australia, Canadá u otros países de la Unión Europea (12). En este estudio, encontramos que el gasto por envase de los nuevos principios activos de categoría C es 2,5 veces superior al gasto por envase de todos los principios activos, lo que parece injustificado. Esta situación es similar a la existente en Estados Unidos, donde el precio por prescripción en 2002 de los nuevos medicamentos sin aportación terapéutica es, aproximadamente, el doble que el de los medicamentos más antiguos (1). En un momento en el que el crecimiento del gasto farmacéutico es una preocupación en todos los países y donde una parte importante se debe al elevado precio de los nuevos medicamentos (13), está fuera de dudas pensar que estos deben tener un precio adecuado al grado de innovación.

También cabe preguntarse que si el nuevo fármaco no aporta nada a la terapéutica, ¿debería financiarse?. En España, de los 159 fármacos aprobados en el periodo 1999-2003, casi todos e independientemente de su aportación terapéutica, se financiaron, quedando sólo 8 excluidos de la financiación (apomorfina, tadalafilo, vardenafilo, norelgestromina/etinilestradiol parche transdérmico y etonogestrel anillo vaginal, sibutramina, proguanil-atovacuna y alitetrinoína) (7-11). Es

TABLA 4

Consumo (en envase y gasto) y gasto/envase de los nuevos principios activos y del total de principios activos en 2004 en el Área 8 de Atención Primaria

Aparecen sombreados los nuevos principios activos de categoría C

Principio Activo	Envases	Envases/Total envases (%)	Gasto 2004	Gasto/Gasto total (%)	Gasto/envase (euros)
Bromuro de Tiotropio	15.199	0,26	828.800	1,34	54,5
Eprosartan	13.054	0,22	313.945	0,51	24,0
Telmisartan	13.016	0,22	339.536	0,55	26,1
Risedronato	11.161	0,19	409.180	0,66	36,7
Repaglinida	8.870	0,15	171.042	0,28	19,3
Desloratadina	7.405	0,13	58.452	0,09	7,9
Tolterodina	7.199	0,12	332.697	0,54	46,2
Insulina aspart	5.644	0,10	273.117	0,44	48,4
Rabeprazol	5.301	0,09	189.427	0,31	35,7
Diacereína	5.241	0,09	49.343	0,08	9,4
Moxifloxacino	5.002	0,09	125.657	0,20	25,1
Dexibuprofeno	4.354	0,07	32.357	0,05	7,4
Rupatadina	3.945	0,07	33.474	0,05	8,5
Levocetirizina	3.698	0,06	27.672	0,04	7,5
Celecoxib	3.123	0,05	111.278	0,18	35,6
Rofecoxib	2.955	0,05	112.513	0,18	38,1
Insulina glargina	2.840	0,05	193.545	0,31	68,1
Quetiapina	2.839	0,05	135.425	0,22	47,70
Manidipino	2.753	0,05	58.434	0,09	21,23
Miglitol	2.738	0,05	43.870	0,07	16,02
Racecadotriolo	2.472	0,04	19.530	0,03	7,90
Travoprost	2.435	0,04	47.306	0,08	19,43
Bimatoprost	2.419	0,04	47.304	0,08	19,6
Barnidipino	2.322	0,04	61.933	0,10	26,7
Brizolamida	2.215	0,04	28.250	0,05	12,8
Rizatriptan	2.162	0,04	64.359	0,10	29,8
Hidroxicloroquina	2.115	0,04	23.641	0,04	11,2
Levetiracetam	1.802	0,03	176.377	0,29	97,9
Esomeprazol	1.757	0,03	42.526	0,07	24,2
Levosulpirida	1.387	0,02	12.113	0,02	8,7
Dienogest/estradiol	1.333	0,02	15.929	0,03	11,9
Almotriptan	1.224	0,02	39.601	0,06	32,4
Pimecrolimus	1.138	0,02	31.914	0,05	28,0
Entacapon	1.113	0,02	126.659	0,21	113,8
Telitromicina	1.003	0,02	26.204	0,04	26,1
Oxcarbacepina	934	0,02	56.624	0,09	60,6
Amisulprida	878	0,01	86.683	0,14	98,7
Sevelamero	719	0,01	150.876	0,24	209,8
Ziprasidona	627	0,01	90.179	0,15	143,8
Zaleplon	508	0,01	2.209	0,00	4,3
Eletriptan	346	0,01	7.248	0,01	20,9
Zafirlukast	323	0,01	14.801	0,02	45,8
Imiqimod	298	0,01	22.862	0,04	76,7
Olapatadina	289	0,00	2.725	0,00	9,4

TABLA 4

Consumo (en envase y gasto) y gasto/envase de los nuevos principios activos y del total de principios activos en 2004 en el Área 8 de Atención Primaria

Aparecen sombreados los nuevos principios activos de categoría C

Principio Activo	Envases	Envases/Total envases (%)	Gasto 2004	Gasto/Gasto total (%)	Gasto/envase (euros)
Exemestano	280	0,00	46.223	0,07	165,1
Rimexolona	274	0,00	1.212	0,00	4,4
Permetrina	265	0,00	3.389	0,01	12,8
Emedastina difumarato	251	0,00	2.177	0,00	8,7
Fondaparinux	120	0,00	15.064	0,02	125,5
Brivudina	83	0,00	8.070	0,01	97,2
Rifaximina	41	0,00	347	0,00	8,5
Frovatriptan	28	0,00	473	0,00	16,9
Dosmalfato	24	0,00	448	0,00	18,7
Tinzaparina	17	0,00	648	0,00	38,1
Lomefloxacino	14	0,00	56	0,00	4,0
Imidapril	-	0,00	-	0,00	-
Atovacuona	-	-	-	0,00	-
Todos los principios activos	5.858.505	-	61.665.669	-	10,53
Total principios activos nuevos	159.553	2,72	5.115.721	8,30	32,06
Principios activos nuevos de categoría C	107.728	1,84	2.889.992	4,69	26,83
Principios activos nuevos excepto los de categoría C	51.825	0,88	2.225.729	3,61	42,95

necesario, como ocurre ya en otros países (12), que se establezca en España una financiación selectiva, dirigida sólo hacia los fármacos que aporten mejoras.

Los resultados del estudio ponen también de manifiesto que la mayoría de los nuevos fármacos son para el tratamiento de patologías prevalentes, donde por lo general ya existe un amplio arsenal terapéutico y, gran parte de ellos, son similares a los ya disponibles. Así, un 20% son para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares, donde existe un elevado número de presentaciones (14,15). Entre estos, encontramos los ARAII eprosartan y telmisartan (ARA II), y los antagonistas del calcio

manidipino y barnidipino (16), que no aportan nada al resto de fármacos ya disponibles de su grupo. Algo similar ocurre con los 4 nuevos triptanes (categoría C) para el tratamiento de las migrañas (17). La incorporación de fármacos similares a otros ya existentes, sólo sirve para aumentar la confusión. Sería más interesante investigar en moléculas nuevas que permitan optimizar el tratamiento de patologías donde el arsenal terapéutico es insuficiente.

Nuestros resultados sugieren que tras su comercialización todos los de nuevos medicamentos se incorporan a la práctica médica independientemente de su aportación a la terapéutica, hecho ya referido en otros estu-

TABLA 5

Número de principios activos comercializados y principios activos de categoría C por grupos terapéuticos y patologías. Porcentaje de envases y de gasto consumidos de cada uno sobre el total de nuevos principios activos

	Nº nuevos principios activos	Nº nuevos principios activos C	Envases/total envases nuevos principios (%)	Gasto/gasto total nuevos principios activos (%)
Antihipertensivos	5	5	19,52	15,13
Antidiabéticos	4	2	12,59	13,32
Anticoagulantes y antiagregantes	2	1	0,09	0,31
Enfermedades cardiovasculares	11	8	32,20	28,76
Antiepilépticos	2	1	1,71	4,55
Psicofarmacos	5	4	3,91	6,38
Antiparkinsonianos	1	1	0,70	2,48
Enfermedades mentales	8	6	6,32	13,41
AINEs sistemicos	4	3	9,82	5,97
Analgesicos	4	4	2,36	2,18
Dolor	8	7	12,18	8,15
Antibióticos	3	2	3,77	2,97
Antiparasitarios	3	0	1,49	0,53
Antivirales	1	0	0,05	0,16
Enfermedades infecciosas	7	2	5,32	3,66
Antiulcera	3	3	4,44	4,54
Digestivo	2	1	1,58	0,39
Enfermedades gastrointestinales	5	4	6,01	4,93
Antiasmáticos	2	1	9,73	16,49
Antialérgicos	3	3	9,43	2,34
Respiratorio	5	4	19,16	18,83
Dermatología	2	1	0,90	1,07
Oftalmológicos	6	3	4,94	2,52
Antiespasmódicos urinarios	1	1	4,51	6,42
Ginecología	1	0	0,84	0,31
Oncología	1	0	0,18	0,89
Osteoporosis	1	0	7,00	7,90
Tratamiento hiperkalemia	1	0	0,45	2,91
Otros	13	5	18,81	22,02
Total	57	36		

dios (18,19). No se han analizado, en este trabajo, los motivos por los que médicos los prescriben, pero algunos autores consideran que en la decisión influyen, principalmente, la información recibida por la industria farmacéutica a través de los visitantes médicos, seguido de la opinión de los especialistas (20).

En este estudio, y como se apunta también en otro trabajo (4), los nuevos medicamentos

tienen incrementos en la prescripción, sobre todo en los primeros años tras la comercialización, muy por encima de los incrementos que se producen en los medicamentos antiguos. Esta rápida introducción de los nuevos medicamentos, además de injustificada (en el caso de los de categoría C), incrementa el gasto y causa preocupación por los problemas de seguridad (21). Así, de los fármacos retira-

TABLA 6

Datos de consumo y gasto por envase, de todos los principios activos, principios activos nuevos y principios activos nuevos de categoría C en el distrito de Móstoles en 2004

	Nº de envases	% envases/ total envases	Gasto total	% gasto/total gasto 2004	Gasto/envase (euros)
Todos los principios activos	2.478.556		26.527.992		10,70
Principios activos nuevos	70.555	2,84	2.230.939	8,40	31,62
Principios activos nuevos de categoría C	46.838	1,88	1.247.358	4,70	26,63
Principios activos nuevos excepto los de categoría C	23.717	0,95	983.581	3,71	41,47

dos del mercado mundial entre 1960 y 2000, el 50% lo hicieron en los 5 primeros años de comercialización (22). La seguridad es, por tanto, razón importante a tener en cuenta al prescribir los nuevos fármacos.

Por último, llama la atención las diferencias encontradas entre los distritos del área. Aunque los porcentajes de prescripción de nuevos principios activos son similares, hay diferencias importantes en el incremento interanual (2004/2003), siendo dicho aumento mayor en los distritos de Alcorcón y rural. Esta diferencia podría atribuirse a la prescripción inducida por atención especializada, como citan algunos trabajos (23,24), aunque desconocemos su impacto cuando se consideran sólo los nuevos medicamentos. Sabemos que se ha producido un mayor incremento en la utilización de medicamentos de categoría C en la Fundación Hospital de Alcorcón respecto al Hospital de Móstoles (23), lo que podría contribuir al resultado observado.

Encontrar solución a las enfermedades con remedios más eficaces y sin ningún riesgo es el objetivo de cualquier terapia. Sin embargo, las mejoras que aportan los nuevos fármacos son mínimas, mientras que contribuyen a dificultar una prescripción racional e incrementar el gasto farmacéutico. Se deben establecer políticas selectivas a la hora de introducir nuevos

fármacos y de fijar sus precios.

Bibliografía

1. The Nacional Institute for Health Care Management Research and Educational Foundation. Changing patterns of pharmaceutical innovation. Disponible en URL: <http://www.nihcm.org>
2. Morgan S, Bassett K, Wright J, Evans R, Barer M, Caetano P et al. "Breakthrough" drugs and growth in expenditure on prescription drugs in Canada. *BMJ* 2005; 331: 815-816.
3. Evolución cronológica de los nuevos medicamentos comercializados en España (1980-2004). *Panorama Actual Med digital* 2005. Disponible en URL: <http://www.portalfarma.com>
4. Zara C, Torralba M, Socota JM, Prat A, Faxedas MT, Gilabert A. The impact of new drug introduction on drug expenditure in primary health care in Cataluña, Spain. *Ann Pharmacother* 2005; 39:177-82
5. Anónimo. Spanish pharmaceutical spending up by 11.7% in 2003. *Scrip* 2004;2921:6.
6. Un informe culpa a los nuevos fármacos del incremento del gasto. *Correo Farmacéutico* 2004. Disponible en URL: <http://www.correofarmacéutico.com>
7. Cuesta MT, Martínez M. Nuevos principios activos: revisión 1999. *Información Tera-*

TABLA 7

Datos de consumo y gasto por envase de todos los principios activos, principios activos nuevos y principios activos nuevos de categoría C, en el distrito de Alcorcón y distrito Rural en 2004

	Nº de envases	% envases/ total envases	Gasto total	% gasto/total gasto 2004	Gasto/envase (euros)
Todos los principios activos	3.379.949		35.137.676		10,40
Principios activos nuevos	84.902	2,51	2.751.979	7,83	32,41
Principios activos nuevos de categoría C	58.026	1,72	1.557.489	4,43	26,84
Principios activos nuevos excepto los de categoría C	26.876	0,80	1.194.490	3,40	44,44

- péutica del Sistema Nacional de Salud 2000, 24: 9-27.
8. Cuesta MT, Prieto C. Nuevos principios activos: revisión 2000 (2ª parte). Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud 2001,25:53-64.
 9. Cuesta MT, Prieto C. Nuevos principios activos: revisión 2001 (2ª parte). Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud 2002,26:48-60.
 10. Cuesta MT, Martínez de la Gándara M, Martínez M. Nuevos principios activos: revisión 2002 (2ª parte). Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud 2003, 27: 57-75.
 11. Nuevos principios activos: revisión 2003. Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud 2004, 28: 12-27.
 12. Taylor R S, Drummond M F, Salked G, Sullivan S D
Inclusion of cost effectiveness in licensing requirements of new drugs: the fourth hurdle. *BMJ* 2004;329: 972-5.
 13. Baena JM, Del Val JL, Alemany L, Deixens B, Amatler M Núñez DK. Análisis de los nuevos principios activos comercializados en España (1992-2002). *Aten Primaria* 2005; 36: 378-84
 14. Grupos terapéuticos y principios activos de mayor consumo en el Sistema Nacional de salud durante 2004. Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud 2005; 29: 49-53.
 15. La industria farmacéutica en cifras. Farmaindustria edición 2004. Disponible en URL: <http://www.farmaindustria.es>
 16. Cuesta MT, Martínez. Nuevos principios activos. Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud 2005; 25: 169-70
 17. Ferrari MD, Roon KI, Lipton RB, Goadsby PJ. Oral triptans (serotonin 5-HT_{1B/1D} agonists) in acute migraine treatment: a meta-analysis of 53 trials. *Lancet*. 2001; 358:1668-75.
 18. García MA, Cabeza J, Rodríguez M, Alegre del Rey, Rabadán A. Adopción de los nuevos medicamentos por los médicos prescriptores. *El medico innovador. Aten Primaria* 2000; 25:22-28.
 19. Jones M, Greenfield S, Bradley C. Prescribing new drugs: qualitative study of influences on consultants and general practitioners. *BMJ* 2001; 323: 1-7,
 20. Prosser H, Almond S, Walley T. Influence on GP's decision to prescribe new drugs the importance of who says what. *Family Practice* 2003; 20: 61-68
 21. Ray W, Griffin M. Evaluating drugs after their approval for clinical use. *N Engl J Med* 1993; 27 : 2029-32.

TABLA 8

Incremento interanual (2004/2003), en envases y gasto, de todos los principios activos y principios activos nuevos en el área 8 y en los distritos según año de comercialización del principio activo

Año comercialización	Área 8 de Atención Primaria		Distrito de Móstoles		Distrito de Alcorcón y Rural	
	% incremento envases (04/03)	% incremento gasto (04/03)	% incremento envases (04/03)	% incremento gasto (04/03)	% incremento envases (04/03)	% incremento gasto (04/03)
1999	21,06%	24,73%	18,43%	21,11%	23,74%	27,90%
2000	44,43%	59,98%	49,78%	67,98%	46,51%	63,38%
2001	14,32%	29,09%	2,04%	16,45%	32,09%	46,70%
2002	108,06%	141,18%	90,05%	112,30%	129,28%	178,29%
Principios activos nuevos	38,21%	52,80%	32,62%	46,70%	44,91%	61,11%
Principios activos nuevos C	28,10%	37,17%	22,55%	31,21%	33,27%	42,15%
Total principios activos	6,22%	8,38%	6,42%	9,80%	5,75%	7,33%

22. Fung M, Thornton A, Mybeck K, Hsiao-Hui J, Hornbuckle K, Muniz E. Evaluation of the characteristics of safety withdrawal of prescription drugs from worldwide pharmaceutical markets -1960 to 1999. *Drug information journal* 2001; 35: 293-396.
23. Pérez MT. Corresponsabilidad de la prescripción farmacéutica: ¿quién debe asumir la prescripción de los especialistas del hospital de referencia? *Aten Primaria* 2004; 33: 46-47.
24. Fidalgo ML, Pujol P, Capataz M, López C, González Y, López C. análisis de la prescripción inducida por atención Especializada en el médico de Atención Primaria.
25. Gestión de la asistencia farmacéutica, memoria de resultados 2004. Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios. Subdirección General de Asistencia farmacéutica. Consejería de Sanidad de sanidad y Consumo. Comunidad de Madrid.

Mejora de la gestión de los medicamentos extranjeros a través de un programa informático

Rev. O.F.I.L. 2006, 16;1:38-42

LÓPEZ PALOMINO J*, RAMOS GUERRERO RM*, MÁRQUEZ FERRANDO M**, ORTIZ DE VILLATE PINEDA P***,

* Doctor en Farmacia. Especialista en Farmacia Hospitalaria.

** Especialista en Farmacia Hospitalaria

***Auxiliar administrativo

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

Resumen

Objetivos: Desarrollar un programa informático para automatizar la solicitud de medicamentos extranjeros al Ministerio de Sanidad y Consumo y el registro de las dispensaciones a los pacientes ambulatorios del Distrito de Atención Primaria Bahía de Cádiz-La Janda. Además deberá permitir visualizar el historial de cada paciente y mostrará automáticamente llamadas de aviso para evitar errores en el proceso solicitud-suministro-dispensación.

Método: Se diseñó una aplicación informática en Access® para registrar, por paciente, la solicitud de autorización de su medicación extranjera, el número de envases pedidos, la recepción y su posterior dispensación.

Resultados: A la pantalla con los datos de cada paciente -o ficha- se accede introduciendo cadenas de letras de su nombre y apellidos. En caso de no estar registrado, se accede a una nueva ficha en blanco. Los datos personales de los pacientes (nombre y apellidos, dirección, localidad, centro de salud, activo/pensionista y teléfonos de contacto) sólo hay que introducirlos la primera vez. Para asignar un medicamento a un paciente, éste se selecciona con un click en un menú desplegable y automáticamente se rellenan los campos del principio activo, el laboratorio, el precio de un envase y, si se hace un pedido, su precio total. Una vez registrado el binomio paciente-medicamento, son muy pocos los campos que hay que rellenar para realizar un pedido o registrar una dispensación, lo que agiliza la gestión y disminuye los errores de transcripción. El programa tiene una única pantalla de muy fácil manejo desde la que, tras la introducción de los datos y pulsando un botón, se imprimen dos hojas

Correspondencia:
J López Palomino
E-mail: lomeque@yahoo.es

con los datos que necesita el Ministerio. Cada campo a rellenar dispone además de un texto aclaratorio a pie de página por si en algún momento no se sabe bien el dato que hay que introducir en él. Cada vez que se abre la aplicación, aparece automáticamente una llamada de aviso con aquellos pedidos solicitados hace más de 15 días y de los que aún no se tiene respuesta o no ha llegado la medicación en caso de autorización. Por último, al estar en red, toda la información se puede consultar desde cualquier punto del Servicio de Farmacia, lo que agiliza, por ejemplo, la contestación telefónica de dudas a los pacientes.

Conclusiones: La implantación de una herramienta informática, en lugar de los ficheros de cartulinas tradicionales, es imprescindible para mejorar la calidad de la gestión de los medicamentos extranjeros, mejorando el seguimiento y la asistencia de los pacientes.

Palabras clave: Medicamentos extranjeros, gestión de medicamentos, base de datos.

Improvement of the management of foreign medicines through a computer program

Summary

Objectives: To develop a computer program to automate the request of foreign medicines to the Ministry of Health and the registry of the dispensations to the ambulatory patients of the District of Primary Attention Bay of Cadiz-The Janda. In addition it will have to allow to visualize the file of each patient and will show warning calls automatically to avoid errors in the process request-provide-dispensation.

Method: A computer application in Access® was designed to register, by patient, the request of authorization of its foreign medication, the number of requested packages, the reception and its later dispensation.

Results: To the screen with the data of each patient, is acceded introducing chains of letters of his full name. In case of not being registered, it is acceded to a new empty file. It is only necessary to introduce the personal data of the patients (full name, direction, locality, center of health, worker/pensioner, and telephones of contact) the first time. In order to assign a medicine to a patient, this one is selected with one click in a pull-down menu and automatically they fill up the fields of the drug, laboratory, price of one package and total price if an order becomes. Once registered the binomial patient-medicine, very few fields are necessary to fill up to make an order or to register a dispensation, which makes agile the management and reduces the transcription errors. The program has only one screen of very easy handling from which, after the introduction of the data, and pressing a button, the data that the Ministry needs are printed. In addition to, each field to fill up has a clarifying foot note in case it is not well known the data to introduce in. Whenever the application is opened, a call of warning automatically appears with the orders asked for more than 15 days ago, and from which there is not an answer or the medication in case of authorization has not already arrived. Finally, all the information is at network and can be consulted from any point of the Service of Pharmacy, which makes agile, for example, the telephone answer of the patients doubts.

Conclusions: The implantation of a computer tool, instead of the traditional files, is essential to improve the quality of the management of foreign medicines, improving the pursuit and the attendance of the patients.

Key Words: Foreign medicines, medicine management, data base.

Introducción

Entre las responsabilidades de los farmacéuticos de atención primaria se encuentra la adquisición, almacenamiento, conservación y dispensación de medicamentos extranjeros (1), además de los fármacos para sus centros, vacunas, metadona (programa de deshabitación de opiáceos) y medicamentos para programas de salud y situaciones especiales determinadas por las autoridades sanitarias.

La necesidad de medicamentos extranjeros responde al hecho de que los principios activos disponibles en el mercado español no son -evidentemente- la totalidad del arsenal terapéutico mundial, ya que puede ocurrir que sean moléculas con utilidad eventual en enfermedades de baja prevalencia, o que están pendientes de ser aprobadas (2).

Para cubrir este vacío terapéutico eventual existe un marco legal (3,4) para que el Ministerio de Sanidad y Consumo pueda importar cualquier medicamento legalmente autorizado en otro país y no en España.

La solicitud la realizará el médico por medio de una receta y un informe detallado que justifique la necesidad para el paciente, y adjuntará los modelos oficiales A-2 y A-3 con todos los apartados cumplimentados. Esta documentación se envía al Servicio de Farmacia que firma el modelo A-2 y además cumplimenta el modelo A-1 y un modelo de solicitud establecido para realizar la petición. Una vez que el Ministerio recibe todo esto por fax, evalúa la solicitud emitiendo un dictamen favorable o denegando la importación. Una copia de la contestación se envía al médico solicitante y otra se archiva en el Servicio de Farmacia con toda la documentación del paciente (5).

Todo esto supone un arduo proceso burocrático que tarda desde unos días a varias semanas en resolverse, y necesita de una gestión perfecta por parte del Servicio de Farmacia que ejerce de intermediario entre las partes, para evitar retrasos innecesarios con el consiguiente perjuicio para el paciente.

Objetivo

Desarrollar un programa informático para automatizar la solicitud de medicamentos extranjeros al Ministerio de Sanidad y Consumo

mo y el registro de las dispensaciones a los pacientes ambulatorios del Distrito de Atención Primaria Bahía de Cádiz-La Janda. Además debe permitir visualizar el historial de cada paciente y mostrar automáticamente llamadas de aviso para evitar errores en el proceso solicitud-suministro-dispensación.

Material y método

Se diseñó un programa informático en el gestor de bases de datos Access® 2000 de Microsoft Office® que tiene como tabla principal (figura 1) la denominada "Paciente/Medicamento" que es donde se almacenan los registros de los pacientes con su nombre y apellidos, si son activos o pensionistas, su dirección, teléfonos de contacto, centro de salud al que pertenecen, medicamento que demandan y el número de referencia que el Ministerio les asigna.

La tabla "Historial paciente" registra:

a) Los pedidos que se hacen al Ministerio de Sanidad. Para ello hay que introducir la fecha del pedido, el número de envases, el número de hojas del informe médico (si se aporta por vez primera), la fecha de la última autorización (si la hubo) y el nombre del farmacéutico que realiza la petición.

b) Las dispensaciones que se realizan al paciente. Para ello hay que introducir la fecha de la entrega, el número de envases dispensados y/o el número de unidades dispensadas.

El resto de las tablas son auxiliares y sirven para agilizar todo el proceso y no tener que introducir datos duplicados. Así por ejemplo, la tabla "Medicamentos" contiene los datos del laboratorio, el precio venta laboratorio y la cantidad a cobrar al usuario. Cada vez que en la tabla "Paciente/Medicamento" se escoja un fármaco, éste llevará asociado todos esos campos.

El programa dispone únicamente de dos formularios:

1. El de inicio (figura 2).

2. El de entrada de datos. En la figura 3 se pueden apreciar con más detalle los campos.

Resultados

A la pantalla con los datos de cada paciente -o ficha- se accede tras pulsar el botón "Buscar

FIGURA 1

Relaciones entre tablas de la base de datos

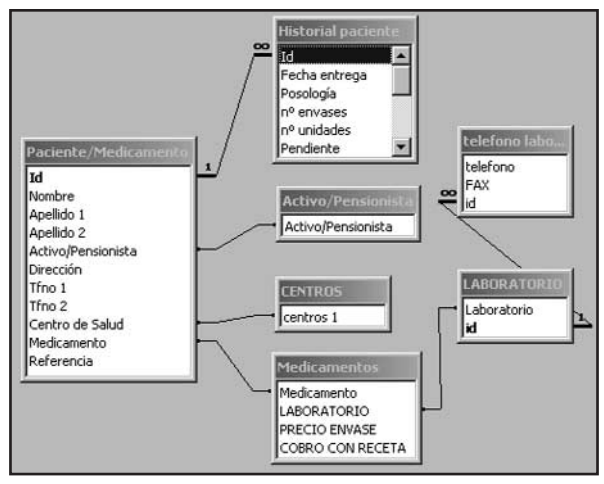


FIGURA 2

Formulario de inicio



FIGURA 3

Formulario de entrada de datos

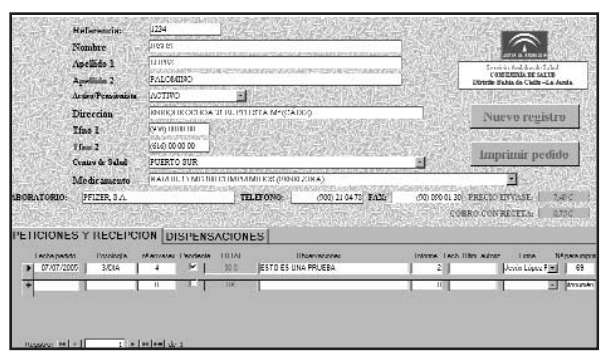
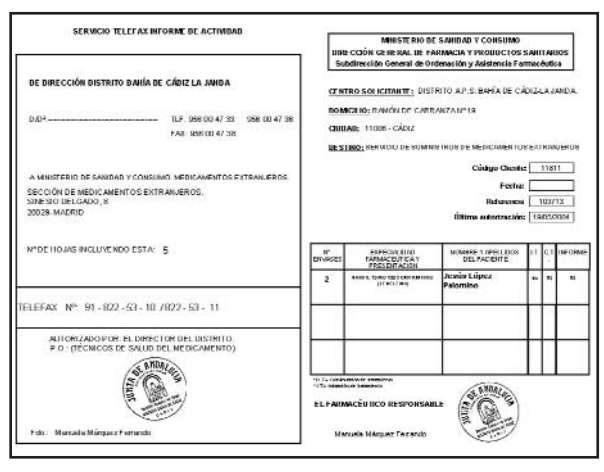


FIGURA 4

Impreso de solicitud al Ministerio



Registro" del formulario inicial. Es entonces cuando el programa pide cadenas de letras del nombre y de los apellidos para poder filtrar e ir directamente al registro del paciente. En caso de no estar registrado, se accede a una nueva ficha en blanco. Los datos personales de los pacientes (nombre y apellidos, dirección, localidad, centro de salud, activo/pensionista y teléfonos de contacto) sólo hay que introducirlos la primera vez. Este aspecto agiliza la gestión y disminuye los errores de transcripción. Para asignar un medicamento a un paciente, éste se selecciona con un click del menú desplegable que tiene asociado el campo del nombre del medicamento y automáticamente se rellenan los campos del laboratorio, el precio de un envase y el precio

que hay que cobrarle al usuario si trae receta del sistema público de salud.

Una vez registrado el binomio paciente-medicamento, son muy pocos los campos que hay que rellenar para realizar un pedido: fecha, posología, número de envases, observaciones (si las hay), número de hojas del informe médico (si se adjunta), fecha de la última autorización (si no es la primera vez) y farmacéutico que realiza el pedido. Todos estos campos disponen de un texto aclaratorio a pie de página por si en algún momento no se sabe bien el dato que hay que introducir en él. En el momento en el que se introduce la cantidad de envases pedidos, aparece el importe total. El programa asigna al pedido un número sin

duplicados en la base de datos que se emplea para imprimir las dos hojas de solicitud que se enviarán al Ministerio de Sanidad y Consumo (figuras 4 y 5).

Cada vez que se abre la aplicación, se ejecuta una macro por la que se despliega automáticamente en pantalla un informe que avisa de aquellos pedidos solicitados hace más de quince días y de los que aún no se tiene respuesta o no ha llegado la medicación en caso de autorización. Esto es crucial para evitar retrasos innecesarios ya sean debidos a la Administración o al Servicio de Farmacia (figura 6).

Por último, al estar en red, toda la información se puede consultar desde cualquier punto del Servicio de Farmacia, lo que agiliza, por ejemplo, la contestación telefónica de dudas a los pacientes.

Conclusiones

La implantación de una herramienta informática, en lugar de los ficheros de cartulinas tradicionales, es imprescindible para mejorar la calidad de la gestión de los medicamentos extranjeros, facilitando el trabajo y simplificando todo el proceso. Además permite cuantificar la labor realizada durante un periodo y el importe económico que supone esta asistencia sanitaria. En el campo de la atención farmacéutica mejora el seguimiento de los pacientes y por su diseño se puede implantar en el ámbito de la atención especializada que también tiene un importante volumen de tratamientos con medicamentos extranjeros.

Bibliografía

1. Gestión y control de medicamentos. Fun-

FIGURA 5

Advertencia automática del sistema

<i>!!! ATENCIÓN !!!</i>			
MEDICAMENTOS PENDIENTES DE RECIBIR			
<i>y que se solicitaron hace más de 15 días.</i>			
<i>DUKORAL</i>		<i>VACUNA ANTICOLERA</i>	
<i>Apellido 1</i>	<i>Apellido 2</i>	<i>Nombre</i>	<i>Observaciones</i>
López	Palumino	Jesús	Se va de vacaciones en agosto

ciones del farmacéutico de atención primaria. Sociedad Española de Farmacéuticos de Atención Primaria. [en línea 18/7/05] <http://www.sefap.org/webs/gestion2.pdf>

2. B. Santos, I Pérez. Dispensación de medicamentos de especial control. En: Libro de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria [en línea 18/7/05] http://sefh.interguias.com/libros/tomo1/Tomo1_Cap2-6-1-2.pdf
3. Circular 30/88. Gestión económica del suministro de medicamentos extranjeros. [en línea 18/7/05] http://dgfarm.caib.es/user/doc/Legislacio/Circular30_88.pdf
4. Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del medicamento. Boletín Oficial del Estado número 306, de 22 diciembre [RCL 1990, 2643] [en línea 20/7/05] http://www.agemed.es/legislacion/espana/pdf/RCL_1990_2643Vigente.pdf
5. Carmen Laguna de Francisco. Medicamentos extranjeros. [en línea 18/7/05] <http://www.fundacionpromedic.org/farma/curso1/libro2/cap2-4.pdf>

Impacto de la clínica del estrés en la comunidad: Experiencias de tres años de trabajo

Rev. O.F.I.L. 2006, 16;1:43-48

HERRERA LLÓPIZ A*, ERNAD THAMES I**, FAJARDO LEDEA D*

*Profesora Asistente, Instituto de Farmacia y Alimentos. Universidad de La Habana

** Especialista en Primer Grado en Psiquiatría. Master en Psiquiatría Social. Centro Comunitario de Salud Mental. Plaza de la Revolución

Instituto de Farmacia y Alimentos. Universidad de La Habana (Cuba)

Resumen

Con la creación del Centro Comunitario de salud mental del Municipio Plaza de la Revolución se comienza a realizar un trabajo comunitario, que se estructura a partir del diagnóstico de salud.

Uno de los problemas que se evidenció fue la presencia de un alto nivel de estrés en la población de esta comunidad, por lo que se planificaron acciones encaminadas a intervenir en el mismo; una de ellas fue la creación de la Clínica del estrés del Municipio Plaza de la Revolución. Esta modalidad brinda un programa de intervención psicológica, que sigue un modelo cognitivo-conductual, que tiene como objetivo general que el paciente logre un mayor conocimiento sobre sí mismo, así como el aprendizaje de técnicas de autocontrol y la discusión en dinámica de grupo de temas relacionados con el estrés y los estilos de afrontamiento. Se realiza una evaluación clínica e instrumental (escala de ansiedad de Sheehan) tanto al ingreso como al alta de los pacientes.

El presente trabajo resume los resultados obtenidos en tres años de trabajo, lo cual evidencia la efectividad de la Clínica de estrés y su impacto en la comunidad.

Palabras clave: **estrés, clínica del estrés, salud mental, trabajo comunitario.**

Correspondencia:

MC Aymée Herrera LLópiz
Departamento de Química Básica
Facultad de Farmacia, Universidad de La Habana
San Lázaro y L, Vedado, Plaza de la Revolución
Ciudad de La Habana, Cuba
CP 10400

Impact of the stress clinic in the community: experiences of 3 years of work

Summary

With The foundation of the Communitarian Center of mental health it is begun to make a communitarian work, which is structured from the health diagnosis. One of the problems that were found was the presence of a high level of stress in the population of this community, reason why directed actions were planned to make an intervention in the problem detected; one of them was the creation of a model of treatment called "Stress Clinic". This modality offers a program of psychological intervention, that follows a cognitive-conductual model, which has as its general objective that the patients obtains a greater knowledge on themselves, as well as the learning of self-control techniques and the discussion in dynamics of group of subjects related to stress and the styles of facing. A clinical and instrumental evaluation (scale of anxiety of Sheehan) is made at the beginning and at the end of the treatment.

The present paper summarizes the results obtained in three years of work of the Stress Clinic, which demonstrates its effectiveness and its impact in the community.

Key Words: **Stress, Stress Clinic, mental health, communitarian work.**

Introducción

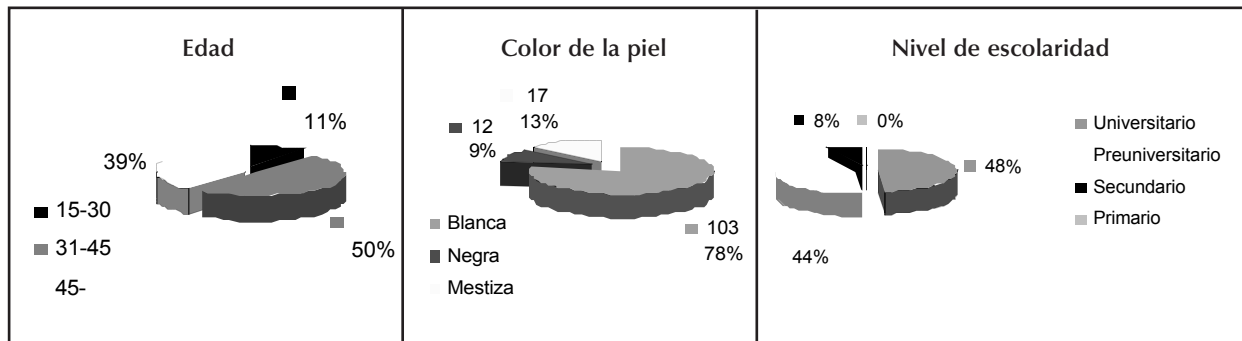
La medicina cubana contempla entre sus objetivos fundamentales el trabajo comunitario. En este contexto se insertan los centros Comunitarios de Salud Mental, como instituciones especializadas cuyo objetivo fundamental es la detección e intervención oportuna en los problemas de salud que afecten la calidad de vida de los miembros de la comunidad, considerando el "ser saludable" en el contexto integral físico, emocional y social de acuerdo a las tendencias de avanzada a nivel mundial (1).

El Centro Comunitario de Salud Mental del Municipio Plaza de la Revolución se creó en el

año 1999 y desde los primeros momentos se comenzó a realizar un trabajo comunitario, el cual ha permitido, a través del diagnóstico de salud, caracterizar el área de estudio. Uno de los problemas que se evidenció es el alto nivel de estrés presente en la población de esta comunidad, por lo que se planificaron acciones encaminadas a intervenir en el mismo. La Clínica del Estrés es una de estas acciones, mediante la cual se brinda un programa de intervención psicológica, que sigue un modelo cognitivo-conductual, cuyos objetivos fundamentales son propiciar que los pacientes logren un mayor y más profundo conocimiento de sí mismos y el aprendizaje de técnicas de autocontrol que permitan un adecuado mane-

FIGURA 1

Clasificación de la población según variables sociodemográficas



jo del estrés. La discusión en dinámica de grupo de diferentes temas, permite enriquecer el universo individual de los pacientes y les brinda herramientas que le permiten enfrentar el fenómeno del estrés.

La Clínica del estrés se desarrolla por un periodo de 3 semanas, con seguimiento al mes, de donde se deriva la atención por consulta, según las necesidades, hacia consulta de psiquiatría, terapia floral de Bach, hospital de día o atención ambulatoria.

El objetivo del presente trabajo es evaluar la efectividad de la Clínica del estrés del Centro Comunitario de Salud Mental del Municipio Plaza de la Revolución, mediante el análisis de los principales resultados obtenidos en las 17 ediciones realizadas en tres años de trabajo.

Materiales y métodos

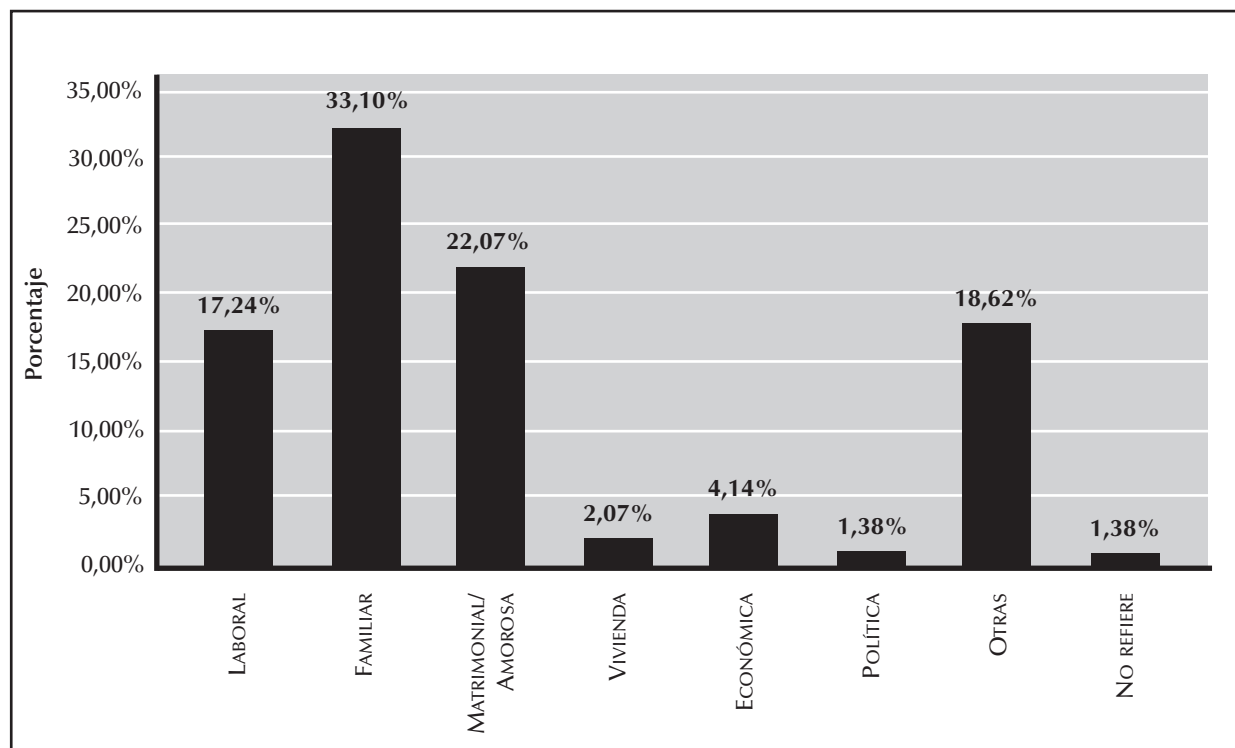
Se realizó un estudio retrospectivo utilizando como herramienta las historias clínicas. La población estudiada está constituida por 132 pacientes. Se tomó como criterio de inclusión que el paciente haya permanecido en la clínica por el período establecido. Se analizaron los instrumentos de evaluación psicológica (escala de ansiedad de Sheehan) y la evaluación clínica. Se caracterizó la población de acuerdo a variables sociodemográficas. Para el análisis de los resultados se utilizaron métodos de estadística descriptiva y el método no paramétrico de comparación de proporciones según distribu-

ción binomio (2), para lo cual se empleó el programa "Statistic for Windows" Versión 5.

Resultados y discusión

La población seleccionada se caracterizó teniendo en cuenta las variables sociodemográficas edad, nivel de escolaridad, color de la piel, y sexo. Se observó que el 50% de los pacientes están comprendidos en el rango de edades entre 31 y 45 años, mientras que el 39% se encuentra por encima de 45 años y solo el 11% están entre los 15 y 30 años de edad. El análisis de la variable nivel de escolaridad muestra que los mayores porcentajes corresponden a los niveles Universitario y Preuniversitario (48 y 44% respectivamente) y solamente un 8% es de secundaria básica. Es de destacar que la mayor parte de los pacientes que demandan atención médica tienen un nivel escolar medio o superior, lo cual puede deberse a una mayor comprensión de la necesidad de ayuda psicológica ante ciertos eventos estresantes. Asimismo se aprecia una mayor incidencia de pacientes de piel blanca (78%). Resultados que se muestran en la figura 1. Con relación a la variable sexo el mayor por ciento (94.44%) correspondió al femenino. Este último resultado pudiera estar relacionado con la menor demanda de atención psiquiátrica de los hombres, por factores sociales conocidos. Además los factores culturales han contribuido a que la mujer asuma una sobrecarga mayor

FIGURA 2

Frecuencia obtenida para la variable área de conflicto

que los hombres, al desempeñar múltiples roles derivados de la unión de la reproducción biológica con la reproducción social.

Con respecto al diagnóstico clínico los pacientes presentaron estrés emocional (55%) y estrés mixto (45%). No se diagnosticaron casos de estrés somático. Es frecuente que primeramente aparezcan los síntomas emocionales y que posteriormente, debido al mantenimiento de éstos, aparezca el daño orgánico, que a su vez reitera el síntoma emocional (3,4). De ahí la importancia de un diagnóstico temprano, ante síntomas aparentemente leves, al inicio de situaciones tensionales.

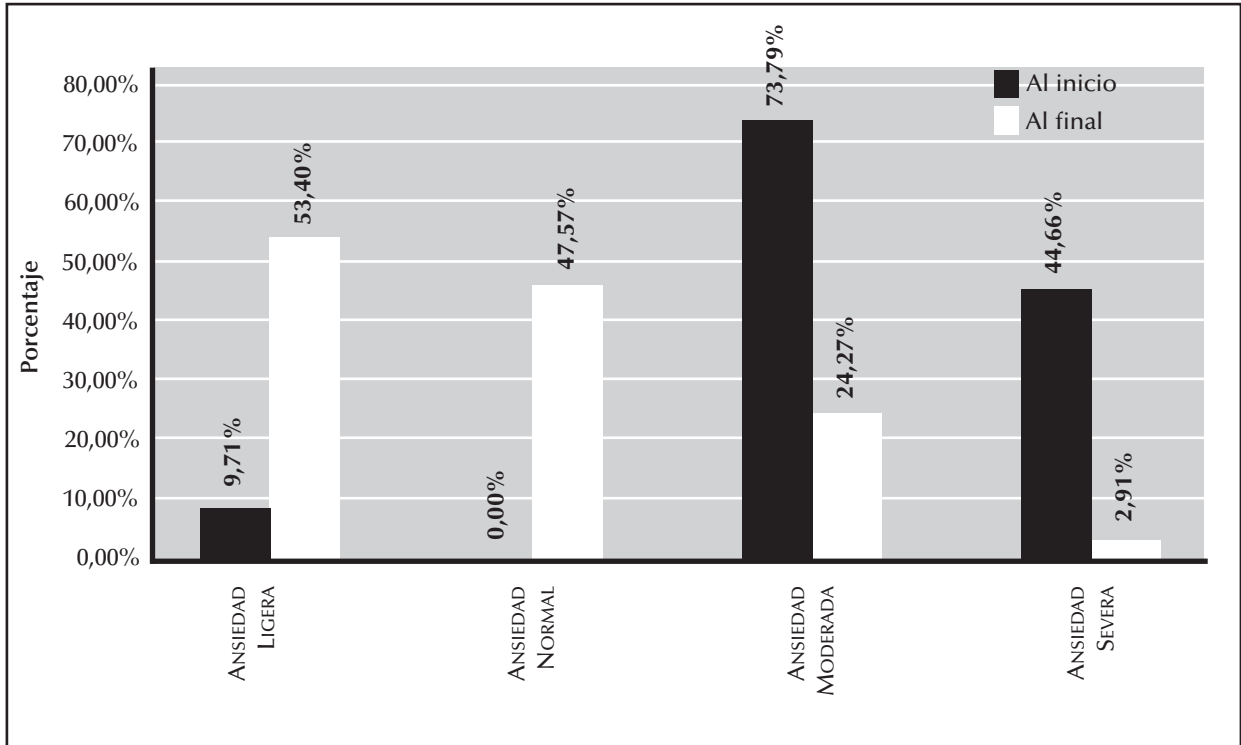
En la Figura 2 se muestra las frecuencias obtenidas en el análisis de la variable Área de Conflicto. Como puede observarse, el área de mayor predominio es la "familiar" seguida de la "matrimonial amorosa". La aplicación de la prueba de comparación de proporciones según la distribución binomial muestra que no

existen diferencias estadísticamente significativas entre estas dos áreas ($p=0,046$), por lo que para su análisis las consideramos en conjunto. No se obtuvieron diferencias significativas entre las áreas "laboral" y "otras" ($p=0,77$). Es necesario aclarar que en la categoría "otras" prevalecieron los problemas de salud como la causa fundamental de estrés.

Es importante resaltar que las variables "familiar" y "matrimonial – amorosa" representan más del 50% en el análisis de las áreas de conflicto, lo cual refleja que existen dificultades en las relaciones interpersonales en la familia y la pareja, por lo que es necesario la toma de acciones en este sentido. Este fenómeno ha sido reportado en diferentes países y se considera que la dinámica de la vida moderna y el estrés que ella genera, puede ser un factor que dificulta las relaciones de la familia en general y la pareja en particular (5). Considerando la importancia de tomar accio-

FIGURA 3

Frecuencia obtenida para la variable evaluación psicológica



nes concretas ante este fenómeno, deben estructurarse programas promocionales y preventivos referentes al tema de la familia y las relaciones de la pareja, además de mantenerse las sesiones de terapia familiar que se realizan en el Centro Comunitario.

Los resultados comparativos de la evaluación psicológica realizada a los pacientes al inicio y al final de la clínica se muestran en la Figura 3. Se observa que al inicio la mayoría de los pacientes presentaban ansiedad moderada y severa; sin embargo al finalizar la clínica los mayores porcentajes corresponden con ansiedad ligera y normal, evidenciando la positiva influencia de la clínica en su recuperación.

Con relación a la evaluación clínica los resultados obtenidos se muestran en la Figura 4. Se evidencia una ostensible disminución de los niveles de estrés en la mayoría de los pacientes al culminar la clínica, lo cual refuerza el planteamiento anterior.

Los resultados obtenidos del análisis del estado al alta de los pacientes, tanto desde el punto de vista clínico (98,4 % de pacientes con mejoría) como psicológico (97,7 % de pacientes con mejoría) , evidencian nuevamente la efectividad de la Clínica del estrés.

Conclusiones

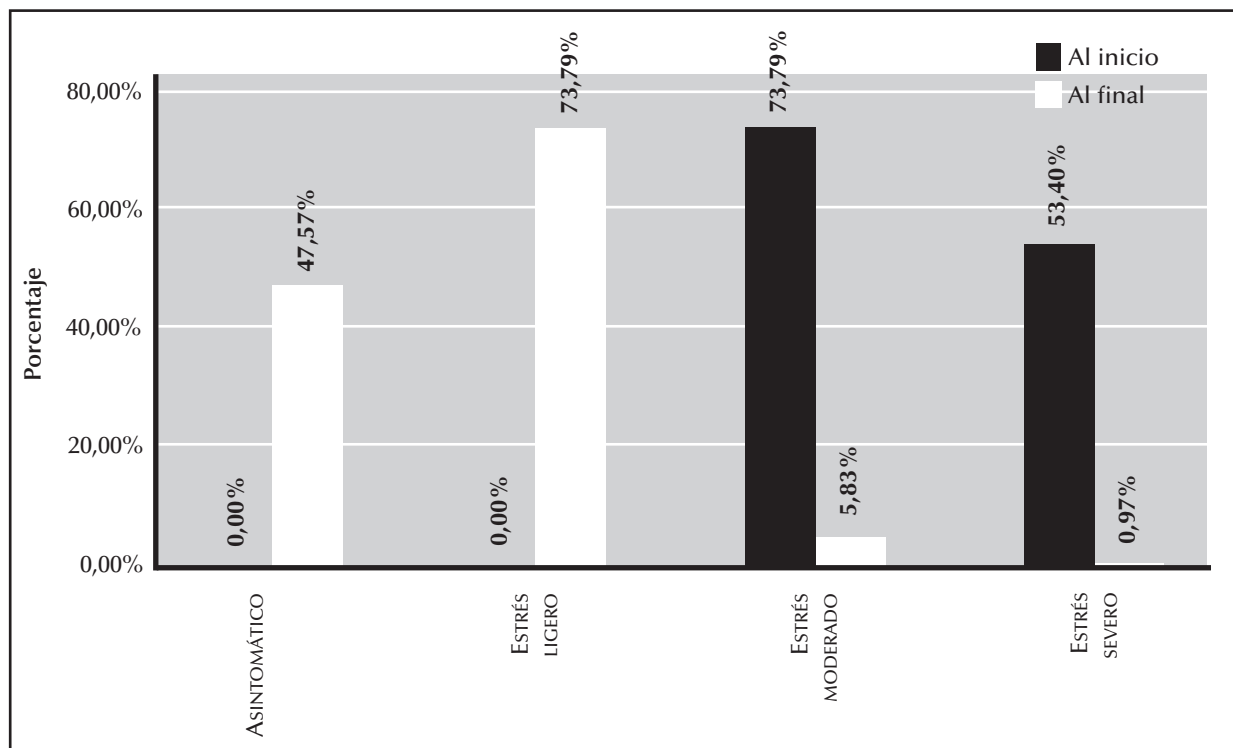
1. Se caracterizó la población estudiada de acuerdo a variables sociodemográficas. Se realizó el diagnóstico clínico encontrándose que los pacientes mostraron estrés emocional (55%) y estrés mixto (45%).

2. El área de conflicto de mayor predominio fue la familiar (33,1%), seguida de la matrimonial-amorosa (22,07%), lo cual apunta a la necesidad de una labor educativa en la Comunidad.

3. El análisis del estado al alta de los pacientes evidenció una elevada efectividad de la clínica del estrés en la muestra estudiada.

FIGURA 4

Frecuencia obtenida para la variable evaluación clínica al inicio y al final de pasar la clínica del estrés



Recomendaciones

1. Incrementar las investigaciones y acciones de prevención y promoción del estrés, encaminadas a las áreas de conflicto de la pareja y la familia.
2. Desarrollar programas de investigación e intervención relacionados con los estilos de afrontamiento del estrés en el sexo masculino.

Bibliografía

1. Fontanarosa Ph. Complementary, Alternative, Unconventional, and Integrative Medicine; JAMA 1997; 278: 2111-2112.
2. Sigarroa A. Biometría y diseño experimental. Primera Edición. Ciudad de La Habana. Editorial Pueblo y Educación, 1985.
3. Carr A. Integrated Medicine. BMJ 2001; 322:1484.
4. Vickers A, Zollman C. ABC of complementary medicine. BMJ 1999; 319:1050-1053.
5. Boletín de Atención Farmacéutica Comunitaria. www.urg.es/natencfar/botac3.html.

Manejo práctico de los estadísticos para la medida de la eficacia de los tratamientos farmacológicos

Rev. O.F.I.L. 2006, 16;1:49-60

Monzón Moreno A*, Guerrero Aznar MD**, Cameán Fernández M*, López Pérez R***, Ramírez Soto G*, Baños Roldán U*, Beltrán García M*, Marcos Rodríguez JA*

*Adjunto del Servicio de Farmacia

**Jefa del Servicio de Farmacia

***Colaboradora Licenciada en matemáticas

Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla (España)

Resumen

Para evaluar la eficacia de los tratamientos farmacológicos podemos basarnos en los resultados obtenidos de los ensayos clínicos doble ciego randomizados, estos resultados pueden agruparse en forma de estadísticos (riesgo relativo, reducción del riesgo relativo, reducción del riesgo absoluto, razón de odds y ¿número necesario a tratar?) para que tengan más sentido para los profesionales sanitarios y los pacientes. En esta publicación mostramos una descripción razonada de su uso, su aplicación práctica y la forma correcta de presentarlos, su interpretación adecuada y por último su utilidad para poder considerar a dos fármacos como ¿equivalentes terapéuticos?

Palabras clave: Eficacia, equivalentes terapéuticos, riesgo relativo, reducción del riesgo relativo, reducción del riesgo absoluto, razón de odds, ¿número necesario a tratar?, NNT.

Correspondencia:
A Monzón Moreno
Servicio de Farmacia
Hospital Universitario Virgen Macarena
Sevilla (España)
E-mail: amonzonm@sefh.es

Practical handling of statistics for measurement of pharmacologic treatments efficacy

Summary

To evaluate the efficacy of pharmacological treatments we can employ the results from double blind randomized clinical trials, these results can be collated in statistics (risk ratio, relative risk reduction, absolute risk reduction, odds ratio and "number needed to treat") in order to clarify the raw data to the sanitary staff and patients. In this paper we show a reasoned description of the use of, practical application and the correct way of presenting these statistics, their proper interpretation and their usefulness to decide if two drugs can be considered as "therapeutically equivalent?"

Key Words: Efficacy, therapeutically equivalent, risk ratio, relative risk reduction, absolute risk reduction, odds ratio, "number needed to treat", NNT.

Introducción

Los ensayos clínicos doble ciego randomizados nos proporcionan los datos más válidos en los que basar los beneficios y los riesgos de los tratamientos (1-3). Los resultados de estos ensayos se pueden presentar como datos "crudos", o bien, agrupados en forma de estadísticos, de manera, que tengan más sentido para los profesionales sanitarios y los pacientes y por tanto, sean más útiles a la hora de la toma de decisiones (1-4). En la literatura médica actualmente se suelen utilizar los siguientes estadísticos: riesgo, riesgo relativo, reducción del riesgo relativo, reducción del riesgo absoluto, odds, razón de odds y "número necesario a tratar". Cada estadístico debe ir acompañado de su intervalo de confianza, el cual nos va a proporcionar el rango de valores en los cuales podemos tener una determinada certeza de

que se contenga el verdadero valor de la población (4-6).

Para calcular los estadísticos partiendo de los datos "crudos", se aplican fórmulas de forma automática, que a menudo, pueden llevarnos a cometer errores en el cálculo y en su interpretación. En esta publicación pretendemos mostrar un desarrollo razonado del empleo de estas fórmulas para facilitar su interpretación y a través de algunos ejemplos, comprobar su aplicabilidad en la comparación la eficacia entre dos tratamientos farmacológicos.

La recopilación de datos de esta publicación se ha realizado a través de una búsqueda en las bases de datos Medline, Embase, Cochrane, MDConsult y ProQuest, en las que se usaron las palabras clave <nnt> y <number needed to treat> como texto libre y <confidence interval> como término MeSH, sin limitación de idiomas ni fechas. Además se realizó una búsqueda

manual en libros relacionados con los términos clave.

1. Intervalo de confianza (IC):

Los análisis estadísticos de los ensayos clínicos están basados en las observaciones que hacemos de una muestra de sujetos de una población y a partir de ellos, obtenemos una conclusión, o un punto de estimación, para todos los sujetos de la población. Pero, debido a la variabilidad aleatoria de nuestra muestra, un ensayo bien diseñado tan sólo nos dará una idea del verdadero valor de la población. Así los resultados que obtengamos de una única muestra estarán sujetos a una incertidumbre estadística, la cual está estrechamente relacionada con el tamaño de la muestra. Los resultados que obtendremos, por tanto, serán estimaciones imprecisas del verdadero valor de la población. Afortunadamente esta imprecisión puede ser estimada e incluida junto con los resultados que se obtengan.

Los investigadores suelen utilizar de una manera arbitraria intervalos de confianza del 95% ó del 99%, aunque el más ampliamente utilizado es el del 95%. Un intervalo de confianza del 95% (IC95%) indica que hay un 95% de probabilidad de que el rango de valores incluya el verdadero valor de la población, o sea, que si el ensayo fuera repetido muchas veces, el 95% de estas, el intervalo contendría al verdadero valor del parámetro (7). De esta manera, la imprecisión está indicada por la anchura del IC, cuanto más ancho sea, menor precisión se tendrá. La anchura del IC depende de tres factores, del tamaño de la muestra, de la variabilidad de las características que se estudien y del grado de confianza que se requiera. El presentar los resultados de un estudio indicando su IC, tiene ventajas sobre el simple valor de p, en el que sólo se indica si hay o no significación estadística.

Para obtener el IC calculamos los límites superior e inferior de este intervalo (8). Para el cálculo de los intervalos de confianza en los ejemplos que veremos a continuación se ha utilizado una hoja de cálculo que se puede encontrar en una página web (9), en la cual:

- El IC para una proporción se calcula a través del “Wilson score method” sin corrección de continuidad (10).

- El IC para la diferencia entre dos medias se calcula con un método que asume iguales

varianzas para las dos poblaciones (11).

- El IC para la diferencia entre dos proporciones se calcula a través del método de Newcombe-Wilson sin corrección de continuidad (12).

- El IC para el “número necesario a tratar” se calcula a través del inverso de los límites de la reducción del riesgo absoluto (13).

- El IC para el riesgo relativo y la razón de odds se calcula a través del método descrito por Armitage y Berry (11).

- El IC para la reducción del riesgo relativo es 1 menos los límites de confianza del riesgo relativo (14).

2. Estadísticos útiles para comparar la eficacia entre dos tratamientos:

Riesgo (R): El riesgo es una expresión de la frecuencia con que se produce un determinado evento adverso respecto de su población (4-6) (aunque el cálculo del riesgo se puede realizar también para eventos no adversos o beneficiosos). Supongamos que realizamos un ensayo con dos grupos paralelos de 150 pacientes con hipertensión, unos tratados con el fármaco A (o grupo experimental) y otros con el fármaco B (o grupo control), donde, al cabo de un año, en el grupo experimental 45 pacientes presentan un determinado evento adverso (fallo cardíaco) debido a la hipertensión y en el grupo control 75 pacientes presentan el citado evento adverso, entonces, el riesgo de este evento adverso en el grupo experimental (R_t), sería $45/150 = 0,3$ ó del 30% y el riesgo en el grupo control (R_c), sería $75/150 = 0,5$ ó 50%. En la tabla 1 podemos ver la tabla de contingencia de este estudio.

El intervalo de confianza del 95% para el riesgo en el grupo experimental va desde 0,23 a 0,37 y el intervalo de confianza del 95% para el riesgo en el grupo control va desde 0,42 a 0,57. Aunque existe la tendencia de algunos autores a comprobar si existe o no diferencia estadística en el riesgo de eventos adversos entre ambos tratamientos observando si los intervalos de confianza se solapan, debemos tener en cuenta, que dicho método no es exacto y que el método correcto, como veremos más adelante, consiste en calcular el intervalo de confianza de la diferencia o la razón entre parámetros.

Odds: El odds define la probabilidad de experimentar un evento respecto a la probabilidad de

TABLA 1

Tabla de contingencia

	Nº de pacientes que presentan fallo cardíaco	Nº de pacientes que no presentan fallo cardíaco	Nº total de pacientes
Fármaco A	45	105	150
Fármaco B	75	75	150

no experimentarlo⁴⁻⁶. En nuestro ejemplo, el odds de presentar el evento adverso en el grupo experimental, se obtiene dividiendo la probabilidad de experimentar el evento ($45/150 = 0,3$) por la probabilidad de no experimentarlo ($(150-45)/150 = 0,7$), o sea, $0,3/0,7 = 0,42$ y el odds de presentar el evento en el grupo control sería $(75/150) / (75/150) = 1$.

El riesgo y el odds son formas distintas de expresar el mismo resultado. Si lanzamos una moneda al aire, la probabilidad de que salga cara es: 1 (cara) dividido por el total de posibilidades 2 (cara + cruz), de manera que el resultado es $1/2 = 0,5$, este sería el riesgo. Pero si lo que queremos calcular es el odds, entonces dividimos la probabilidad de que salga cara (1 cara) por la probabilidad de que salga lo contrario (1 cruz), el resultado es $1/1 = 1$. De manera que mientras el riesgo hace referencia a la probabilidad respecto del total, el odds hace referencia a la probabilidad de un resultado respecto al contrario.

El intervalo de confianza del 95% para el odds del grupo experimental va desde 0,30 a 0,60 y el intervalo de confianza del 95% para el odds del grupo control va desde 0,72 a 1,37. Al igual que en el apartado anterior, existe la tendencia de algunos autores a comprobar si existe o no diferencia estadística en el odds de los eventos adversos entre ambos tratamientos observando si los intervalos de confianza se solapan, debemos tener en cuenta, que dicho método no es exacto y que el método correcto, como veremos más adelante, consiste en calcular el intervalo de confianza de la diferencia o razón entre parámetros.

Riesgo relativo (RR): Para combinar los riesgos de dos tratamientos en un solo estadístico, podemos calcular el riesgo relativo (o razón de riesgos), el cual nos indica cuanto más probable es que ocurra el evento adverso de un grupo respecto a otro grupo, matemáticamente se obtiene dividiendo el riesgo en un grupo por el riesgo en el otro grupo, en nuestro caso lo calculamos para el grupo experimental respecto del control (4-6). Continuando con el ejemplo anterior, el RR del grupo en tratamiento con el fármaco A respecto del grupo en tratamiento con el fármaco B o control, sería $Rt/Rc = 0,3/0,5 = 0,6$ ó del 60%. Esto nos indica que, el riesgo en el grupo experimental es de 0,6 veces por cada 1 en el grupo control. Cuando el RR tiene valor 1, indica que el riesgo del evento adverso es idéntico en ambos grupos.

Podemos comprobar si existe diferencia estadísticamente significativa entre los riesgos de eventos adversos de ambos tratamientos al observar el IC del RR que hemos calculado. El intervalo de confianza del 95% para el RR del grupo experimental respecto del grupo control de nuestro ejemplo, va desde 0,44 a 0,80, debido a que este intervalo de confianza no incluye el valor 1, podemos decir que existe diferencia estadísticamente significativa entre ambos tratamientos (4,15), ya que en el RR al consistir en un quebrado, el valor 1 representa una diferencia nula entre el efecto de dos tratamientos.

Razón de odds (odds ratio): Al igual que con el RR, para comparar dos grupos entre sí, podemos hacer uso de la razón de odds, que consiste

en dividir el odds del grupo experimental por el odds del grupo control (4-6,15). La razón de odds para el evento adverso en el grupo experimental respecto del grupo control es $(0,42/1) = 0,42$. Y se leería, el odds de presentar fallo cardíaco para los pacientes tratados con el fármaco experimental es 0,42 veces el de los tratados con el fármaco control, indicando por tanto, que hay un menor riesgo en el primer grupo. Cuando el odds ratio tiene valor 1, indica que el odds del evento adverso es el mismo en ambos grupos.

Podemos comprobar si existe diferencia estadísticamente significativa entre el odds de eventos adversos de ambos tratamientos al observar el IC del odds ratio que hemos calculado. El intervalo de confianza del 95% para el odds ratio del grupo experimental respecto del control va desde 0,26 a 0,68, debido a que este intervalo de confianza no incluye el valor 1, podemos decir que existe diferencia estadísticamente significativa entre ambos tratamientos (4,15), ya que en el odds ratio, al consistir en un quebrado, el valor 1 representa una diferencia nula entre el efecto de dos tratamientos.

Reducción del riesgo relativo (RRR): Una comparación entre grupos también puede expresarse mediante la reducción del riesgo relativo, que es la razón entre la diferencia de riesgos entre el grupo control y el grupo experimental ($R_c - R_t$) y el riesgo en el grupo control (4-6). En nuestro ejemplo el RRR sería $(R_c - R_t)/R_c = (0,5 - 0,3)/0,5 = 0,4$ ó del 40%. Y se leería, el fármaco A presenta una reducción en el riesgo relativo del 40% respecto del fármaco B. Cuando el RRR tiene valor 0, indica que el riesgo es el mismo en ambos grupos. El RRR también puede calcularse como $1 - RR$.

Podemos comprobar si existe diferencia estadísticamente significativa entre el riesgo de eventos adversos de ambos tratamientos al observar el IC del RRR que hemos calculado. El intervalo de confianza del 95% para la RRR del grupo experimental respecto del control va desde 0,17 a 0,60, debido a que este intervalo de confianza no incluye el valor 0, podemos decir que existe diferencia estadísticamente significativa entre ambos tratamientos, ya que en el RRR, al consistir en una diferencia, el valor 0 representa una diferencia nula entre el efecto de dos tratamientos.

Aunque el significado clínico del RR y del

RRR es razonablemente claro, tienen la desventaja de que aportan un resultado relativo, con lo cual no conocemos la magnitud de los riesgos, ya que si los riesgos en ambos grupos fueran 100 veces menores, el valor del RR sería igualmente $0,003/0,005 = 0,6$ y el valor del RRR también sería $(0,005 - 0,003)/0,005 = 0,4$.

Reducción del riesgo absoluto (RRA): El problema que presentan los resultados relativos puede solucionarse utilizando estadísticos absolutos, un ejemplo de ellos es la reducción del riesgo absoluta, que se obtiene al sustraer el riesgo del grupo de tratamiento (R_t) del riesgo del grupo control (R_c) (4-6). En nuestro ejemplo, el RRA sería $R_c - R_t = 0,5 - 0,3 = 0,2$ ó del 20%. Y se leería, el fármaco A presenta una reducción del riesgo absoluta de un 20% sobre el fármaco B. O dicho de otro modo, de cada 100 pacientes que se traten con el fármaco A, previenen el evento adverso 20 pacientes adicionales sobre los tratados con el fármaco B. Cuando el RRA tiene valor 0, indica que el riesgo es el mismo en ambos grupos.

Podemos comprobar si existe diferencia estadísticamente significativa entre el riesgo de eventos adversos de ambos tratamientos al observar el IC del RRA que hemos calculado. El intervalo de confianza del 95% para el RRA del grupo experimental respecto del control va desde 0,08 a 0,30, debido a que este intervalo de confianza no incluye el valor 0, podemos decir que existe diferencia estadísticamente significativa entre ambos tratamientos (16), e inversamente si el IC contiene el 0 indica que no hay diferencia significativa (15,17), ya que en el RRA, al consistir en una diferencia, el valor 0 representa una diferencia nula entre el efecto de dos tratamientos.

Número necesario a tratar (number needed to treat) (NNT): Otro estadístico que podemos utilizar para comparar la eficacia de dos tratamientos, es el "número necesario a tratar", que en 1998, Laupacis definió como el número de pacientes que necesitan ser tratados para prevenir un evento adverso (1).

El NNT puede obtenerse de dos formas relacionadas entre sí:

a) A partir del RRA con una simple regla de tres (18):

Siguiendo con nuestro ejemplo, si el RRA es el número de pacientes por cada 100, que pre-

vienen el evento adverso con el fármaco A sobre el fármaco B, el responder a la pregunta: ¿cuántos habría que tratar para prevenir el evento adverso en 1 sólo paciente?, nos proporciona el valor del NNT. En nuestro ejemplo:

De 100 tratados con A, previenen el evento adverso.....20 adicionales sobre B

¿Cuántos debemos tratar con A? para prevenir el evento adverso....en 1 adicional sobre B?

$X = 100/20 = 5$, éste es el valor del NNT

b) A través del recíproco del RRA (4,19,20):

Cuando el valor del RRA nos viene dado en tanto por uno, podemos utilizar la fórmula: $NNT = 1/Rc-Rt = 1/0,20=5$

Cuando el valor del RRA nos viene dado en tanto por cien, podemos utilizar la fórmula: $NNT = 100/Rc-Rt = 100/20 = 5$

El NNT del fármaco A sobre el B para un determinado evento adverso, se leería, es necesario tratar a 5 pacientes con el fármaco A, para prevenir un evento adverso adicional, sobre el fármaco B. Observemos que es muy importante indicar que éste es un "efecto adicional del fármaco A sobre el B" ya que el valor de NNT de un fármaco se establece respecto de la eficacia de un determinado fármaco control sobre el que se compara y no de cualquier otro fármaco control y del tiempo transcurrido de aplicación del tratamiento, ya que el efecto puede variar con el tiempo.

A la hora de aplicar la fórmula anterior, debemos tener la precaución de observar si estamos midiendo eventos adversos o eventos beneficiosos, ya que la fórmula a aplicar será diferente según cada caso:

– En el caso de que midamos eventos adversos, la fórmula a aplicar debe ser: $NNT = 1/(Rc-Rt)$, si la frecuencia de eventos adversos en el grupo control es mayor que en el grupo experimental, el NNT será un número positivo, indicando un beneficio en el grupo experimental, que también podemos expresarlo como "numero necesario a tratar para beneficiar" ó NNTB. Pero si la frecuencia de eventos en el grupo control es menor que en el grupo experimental, el NNT será un número negativo, indicando un daño en el grupo experimental, y también podemos expresarlo como "número necesario a tratar para dañar" ó NNTD (del inglés harm), en este segundo caso obviamos el signo negativo (21,22).

- En el caso de que midamos eventos benefi-

ciosos, la fórmula a aplicar debe ser: $NNT = 1/(Rt-Rc)$, al igual que en el caso anterior podemos utilizar igualmente la nomenclatura de los NNTB y NNTD (21,22) para expresar beneficio o daño en el grupo experimental comparado con el grupo control, respectivamente.

– Aunque, si queremos seguir utilizando la fórmula para eventos adversos ($NNT=1/(Rc-Rt)$) cuando los resultados que nos aportan están referidos a eventos beneficiosos o a prevención de eventos adversos, debemos calcular previamente los eventos adversos a partir de los eventos beneficiosos (22), restándolos del número de pacientes de cada brazo de población. De esta manera, si en un ensayo nos indican que de 150 pacientes en tratamiento con un antihipertensivo, se disminuyó la hipertensión (evento beneficioso) en 100 pacientes, podemos deducir que fueron 50 pacientes los que presentaron la hipertensión (evento adverso).

Podemos comprobar si existe diferencia estadísticamente significativa entre el riesgo de eventos adversos de ambos tratamientos al observar el IC del NNT que hemos calculado. En nuestro ejemplo, el intervalo de confianza del 95% para el NNT del grupo experimental respecto del control va desde 3 a 11, debido a que este intervalo no incluye ∞ , podemos decir que existe diferencia estadísticamente significativa entre ambos tratamientos, e inversamente cuando el valor de NNT incluye el infinito indica que no hay diferencia estadísticamente significativa. El valor ∞ para el NNT significa que habría que tratar a infinitos pacientes para prevenir un evento en uno de ellos, lo que indica ausencia de efecto respecto del grupo control. Igualmente, como veremos más adelante, cuando el IC del NNT pasa de valores positivos a negativos, puede que tampoco haya diferencia estadísticamente significativa, ya que sus valores incluyen el ∞ (21).

Es interesante comentar que el intervalo de confianza del NNT no es simétrico respecto de su punto de estimación (23), o dicho de otro modo, el valor de NNT o punto de estimación, no se encuentra en un punto central dentro de su intervalo de confianza, en nuestro ejemplo lo podemos comprobar, donde el punto de estimación $NNT=5$ se encuentra más cerca del límite inferior (valor 3) que del límite superior (valor 11), esto es debido a la naturaleza inversa del NNT (23).

3. Posibles valores de NNT y su representación gráfica:

Al ser el NNT el inverso del RRA, le confiere unas propiedades inversas al RRA, de manera que, si el rango de posibles valores del RRA va desde (-1 a 1), entonces, el rango de posibles valores que puede alcanzar el NNT se extiende en dos áreas, desde 1 a $+\infty$ y desde $-\infty$ a -1 (incluyendo el 1 y el -1) (24). Por tanto, existen valores que el NNT nunca podrá alcanzar, desde el 0 a unos valores próximos a 1 y a -1, pero sin incluir ni el 1, ni el -1. El valor de NNT más óptimo es 1 y el peor valor de NNT es $+\infty$, los valores de NNT negativos indican que un fármaco produce daño en vez de beneficio comparado con otro fármaco (21,25). En la figura 1 y 2 podemos ver la representación gráfica de los posibles valores de RRA y NNT, respectivamente, ambos respecto del porcentaje de curaciones adicionales.

El intervalo de posibles valores de NNT se representaría matemáticamente (26) de la siguiente forma: NNT $[1 \text{ a } +\infty)$ y $(-\infty \text{ a } -1]$, donde $[a,b]$ indica intervalo cerrado que incluye la a y la b, (a,b) indica intervalo abierto que no incluye ni a, ni b y $[a,b)$ es el intervalo semiabierto, que incluye a, pero no b (26).

4. Limitaciones del NNT:

1) El valor del NNT no nos informa del destino de todos los pacientes.

Aunque el NNT tiene la ventaja de expresar la eficacia de una forma que incorpora el riesgo en el grupo control y el riesgo en el grupo experimental (1), sin embargo, no nos informa sobre el destino de todos los pacientes sometidos al estudio (19). Veámoslo con un ejemplo: supongamos dos fármacos, A y B:

El fármaco A previene 144 eventos adversos en un grupo de 150 pacientes.

El fármaco B previene 135 eventos adversos en un grupo de 150 pacientes.

Entonces: $RRA=Rt-Rc= (144/150)-(135/150) = 0,96-0,90 = 0,06$; $NNT= 1/0,06 = 16,6$.

El valor del NNT para el fármaco A respecto del B es 16,6, significa que, hay que tratar a 16,6 pacientes para prevenir un evento adverso adicional sobre los que se prevendrían si fueran tratados con el fármaco B, pero, ¿qué ocurre realmente con los 16,6 que hay que tratar?, si como sabemos, el fármaco A previene 144 eventos

adversos en un grupo de 150 pacientes, entonces al tratar a 16,6 se prevendría el evento adverso en 15,9, de los cuales, 1 es adicional sobre el fármaco B y 14,9 también se beneficiarían tanto del fármaco A como del B. De esta manera conocemos el destino de los pacientes que se han tratado.

Los valores de NNT deben expresarse con números enteros y redondeando, en su caso, al número entero superior, ya que representa un número de pacientes, el cual es un dato indivisible. En nuestro ejemplo hemos utilizado valores de NNT con decimales para facilitar la comprensión de los cálculos.

2) El valor de NNT expresa tan sólo la diferencia de eficacia entre dos terapias en valores absolutos.

Siguiendo con el ejemplo anterior, supongamos que los mismos fármacos A y B se utilizan para tratar otra patología diferente, donde:

El fármaco A previene 12 eventos adversos en un grupo de 150 pacientes.

El fármaco B previene 3 eventos adversos en un grupo de 150 pacientes.

Entonces: $RRA=Rt-Rc= (12/150)-(3/150) = 0,08-0,02 = 0,06$; $NNT= 1/0,06 = 16,6$.

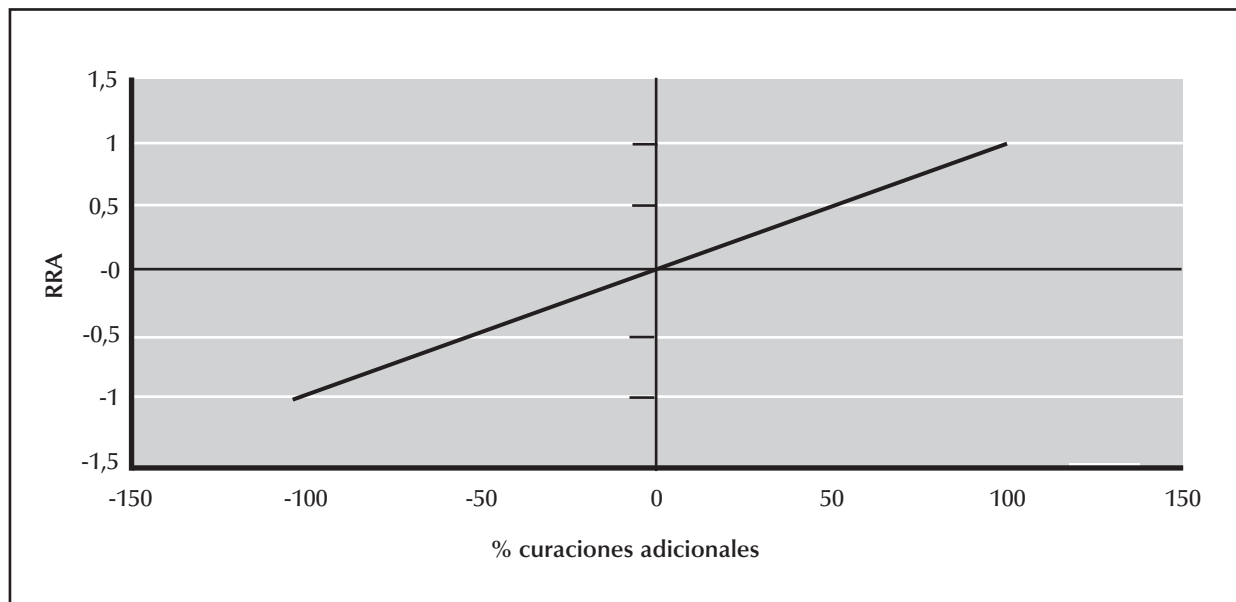
En este segundo caso, el valor del NNT para el fármaco A respecto del B, también es 16,6, de manera que, hay que tratar a 16,6 pacientes para prevenir un evento adverso adicional sobre los que se prevendrían si fueran tratados con el fármaco B, pero, ¿qué ocurre realmente con los 16,6 que hay que tratar?, si como sabemos, el fármaco A previene 12 eventos adversos en un grupo de 150 pacientes, entonces al tratar a 16,6 se prevendría el evento adverso en 1,3 pacientes, de los cuales, 1 es adicional sobre el fármaco B y 0,3 también se beneficiarían tanto del fármaco A como del B.

Como podemos observar en ambos casos el valor de NNT es el mismo, aunque en el primer caso, ambos fármacos son muy eficaces y en el segundo, ambos fármacos son poco eficaces, algo que se debe tener en cuenta a la hora de valorar los fármacos, ya que con el valor del NNT sólo observamos diferencia de eficacia entre ellos y no la eficacia de cada uno de ellos por separado.

3) El valor de NNT presenta problemas a la hora de comparar diferentes ensayos.

El valor de NNT para una determinada inter-

FIGURA 1

Representación gráfica de los posibles valores de RRA

vinción en el entorno de un ensayo está ligado a las condiciones en las que se ha desarrollado dicho ensayo, es por ello que si queremos comparar los valores de NNT obtenidos en dos ensayos diferentes, debemos procurar que ambos tengan características similares en cuanto a la duración del tratamiento, el estado basal de los pacientes, el nivel de riesgo de los pacientes para el evento que se mida y que el tratamiento control haya sido el mismo o similar, porque, de lo contrario, nos encontraremos con valores de NNT que no serán comparables (26-29). Esta misma precaución se debe tener también cuando queramos evaluar si dos fármacos pueden considerarse equivalentes terapéuticos.

En el caso especial de los meta-análisis, podemos cometer errores al combinar los NNT de diferentes ensayos (30,31), es por ello que es aconsejable que el NNT vaya acompañado de la situación clínica en que se determinó, el período de tiempo de aplicación del tratamiento, el tiempo de seguimiento, el parámetro que se midió y el riesgo basal de los pacientes. Igualmente, debemos conocer que para poder combinar los

resultados de distintos ensayos en un mismo estadístico, estos deben incluir pacientes con las mismas características, mismo pronóstico y que se les haya administrado los mismos tratamientos (32,33).

4) Expresión del IC del NNT cuando este alcanza valores negativos.

Supongamos que realizamos un estudio con dos grupos paralelos de 70 pacientes con hipertensión, unos tratados con el fármaco A (o grupo experimental) y otros tratados con el fármaco B (o grupo control), donde al cabo de un año, en el grupo experimental 20 pacientes presentan el evento adverso fallo cardíaco y en el grupo control, 30 pacientes presentan el citado evento adverso. En la tabla 2 podemos ver la tabla de contingencia de este estudio.

Los puntos de estimación de los estadísticos y sus correspondientes intervalos de confianza, para el evento adverso fallo cardíaco, calculados por los métodos anteriormente descritos son los siguientes:

-IC95% del R del fármaco A = 0,28 (de 0,19 a 0,40)

FIGURA 2

Representación gráfica de los posibles valores de NNT

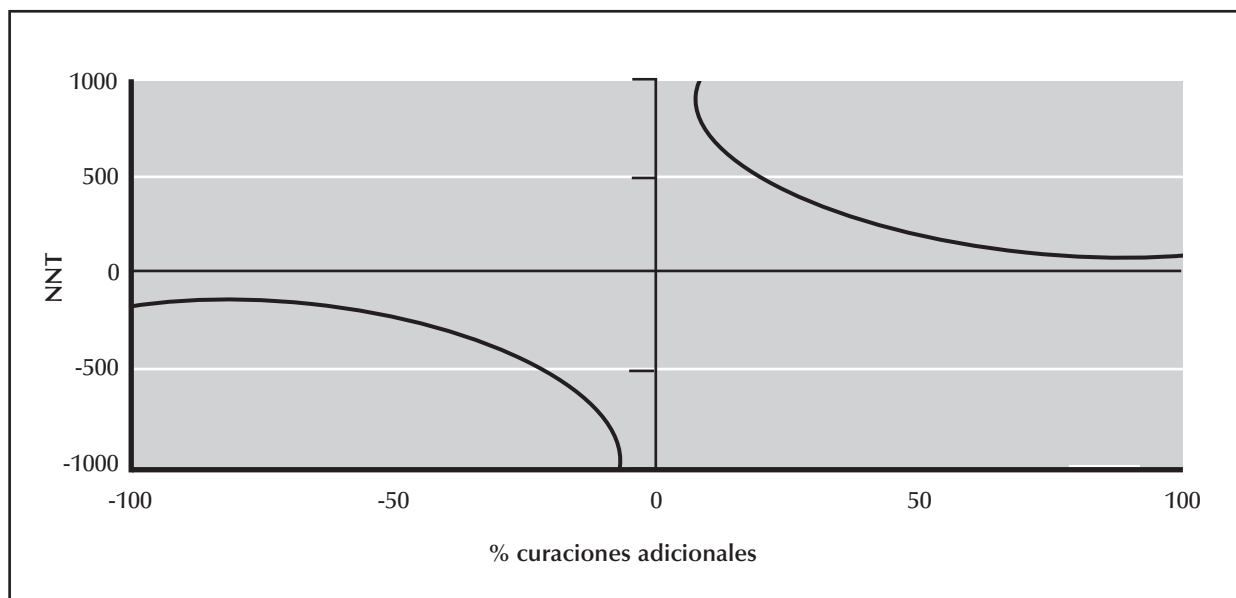


TABLA 2

Tabla de contingencia

	Nº de pacientes que presentan fallo cardíaco	Nº de pacientes que no presentan fallo cardíaco	Nº total de pacientes
Fármaco A	20	50	70
Fármaco B	30	40	70

- IC95% del odds del fármaco A = 0,40 (de 0,23 a 0,66)
- IC95% del R del fármaco B = 0,42 (de 0,31 a 0,54)
- IC95% del odds del fármaco B = 0,75 (de 0,46 a 1,19)
- IC95% del odds ratio del fármaco A respecto del fármaco B = 0,53 (de 0,26 a 1,07)
- IC95% del RR del fármaco A respecto del fármaco B = 0,66 (de 0,42 a 1,05)
- IC95% del RRA del fármaco A respecto del fármaco B = 0,14 (de -0,0156 a 0,2917)

-IC95% del NNT del fármaco A respecto del fármaco B = 7 (de 4 a -64)

Debido a que el NNT es el inverso del RRA, el IC del NNT se obtiene calculando el inverso de los límites del RRA, en nuestro ejemplo, el valor del NNT o punto de estimación sería 7 y los límites superior e inferior del IC95% del NNT irían (de -64 a 4), este intervalo nos presenta dos dificultades para su interpretación, primero, dicho intervalo cubre valores negativos, cuando el número de pacientes sólo puede ser un número positivo, y segundo, el punto de estimación

(valor 7) no se encuentra dentro del intervalo. De manera que, en este caso, el intervalo de confianza incluye valores numéricos que deberían excluirse, pero excluye el punto de estimación que debería estar incluido (24). Tenemos diversas opciones para solucionarlo:

a) Debido a que el NNT es el inverso del RRA, las áreas que deben cubrir también son inversas, por tanto, el intervalo de confianza puede consistir en la unión de dos intervalos medio-abiertos, que serían en este caso (de $-\infty$ a -64) U (de 4 a $+\infty$). Pero, la presentación de los resultados de esta forma resulta algo compleja de entender (13).

b) Podemos aplicar un artificio matemático que consiste en que al calcular los límites de los IC del NNT a partir de los del RRA, los intercambiamos, así, el límite superior del IC del NNT se obtendría a partir del inverso del límite inferior del RRA y el límite inferior del NNT a partir del límite superior del RRA (20,21). Observemos que el signo negativo del límite inferior del RRA pasa a estar en el límite superior del NNT, ahora el intervalo de confianza va desde 4 a -64 . Y podría expresarse de la siguiente forma, que resulta más clara y en la que sí se incluye el punto de estimación (valor 7):

$-IC_{95\%}$ del NNT = 7 (de 4 a $+\infty$) y (de $-\infty$ a -64)

Cuando el límite inferior cae por debajo del 0, el intervalo de confianza no es un intervalo, sino que en realidad son dos intervalos. En estos casos o cuando el NNT contiene valores positivos y negativos, significa que su intervalo pasa por valores que llegan al infinito, donde no existe diferencia estadísticamente significativa entre los tratamientos que se comparan.

c) Una tercera forma de expresión de este tipo de intervalos (21) consiste en utilizar una nomenclatura antes comentada del “número necesario a tratar para beneficiar” y “número necesario a tratar para dañar” con lo cual evitamos utilizar los números negativos que hemos visto antes:

$-IC_{95\%}$ del NNT = 7 (NNTB 4 a ∞ a NNTH 64)

d) Por último, existe una simple y lógica solución para evitar este tipo de problemas: si el límite inferior del IC del RRA cae por debajo del 0, podemos cambiar este límite inferior por 0 sin causar pérdida en la cobertura de la probabilidad. Observemos que si el límite de confianza del RRA fuera negativo y lo cambiásemos por un 0, obtendríamos un límite superior del NNT

correspondiente a infinito, esto indicaría que los datos proporcionados no son lo suficientemente precisos como para aportar un resultado concluyente sobre el NNT, valores de NNT cuyo intervalo contengan el 0 indican que no existe diferencia estadísticamente significativa. De esta manera la representación gráfica en una escala del rango de valores probables para el NNT sería más sencilla, sin el problema de la distorsión que significa representar el infinito (24).

5) Equivalentes terapéuticos y el método de la inspección visual del solapamiento de los intervalos de confianza:

Se entiende por equivalente terapéutico aquel fármaco de una familia que difiere en su composición o entidad química del original, pero que se considera con actividad farmacológica y terapéutica similar. Para considerar dos fármacos equivalentes terapéuticos en una determinada indicación, se recurre a la bibliografía, preferentemente en ensayos clínicos doble ciego randomizados de comparación directa, donde se evalúan las variables duras de eficacia (morbilidad, mortalidad o supervivencia...) (34) y la seguridad, aunque, en ocasiones, la ausencia de este tipo de estudios, nos obliga a recurrir a ensayos clínicos respecto a placebo o a otro comparador.

Para comprobar si existe diferencia estadísticamente significativa entre las variables duras de eficacia de dos tratamientos, en ocasiones se recurre a la inspección visual del solapamiento entre los intervalos de confianza del 95% de dichas variables, de forma que, si no existe solapamiento, la diferencia se juzga significativa (con un nivel de confianza del 95%) y si existe solapamiento, la diferencia se juzga como no significativa (35,36), debemos observar que este método es técnicamente incorrecto y puede llevarnos a conclusiones erróneas (35,37,38,39,40).

Un método estándar adecuado para comprobar si existe diferencia estadísticamente significativa entre dos puntos de estimación debe basarse en un parámetro combinado en el que se incluyan ambos puntos de estimación (por ejemplo la diferencia o la razón entre ambos), si el intervalo de confianza del 95% no contiene el valor nulo para este parámetro combinado indica que existe diferencia estadísticamente significativa entre ambos puntos de estimación (valor cero para la diferencia o valor uno para la razón) (39).

Volviendo al método del solapamiento, debe-

mos tener en cuenta, que cuando los intervalos de confianza de dos puntos de estimación no se solapan, entonces el intervalo de confianza de la diferencia entre los puntos de estimación no contendrá el valor nulo, pero, cuando los intervalos de confianza se solapan, el intervalo de confianza de la diferencia entre los puntos de estimación puede o no contener el valor nulo (40,41). El hecho de rechazar la hipótesis nula por el método del solapamiento implica rechazarla por el método estándar, pero, no rechazar la hipótesis nula por el método del solapamiento no implica que no se rechace por el método estándar. O dicho de otra forma, el método del solapamiento puede no rechazar la hipótesis nula cuando el método estándar la rechaza (40,41). El método del solapamiento es, por tanto, más conservador y menos potente que el método estándar (35).

Por tanto, desde un punto de vista práctico, es aconsejable que en estudios comparativos, se calculen los intervalos de confianza de la diferencia entre los grupos y no para los resultados de cada grupo independientemente (36,38,39). De cualquier manera, cuando sólo disponemos de los intervalos de confianza de los puntos de estimación de cada grupo, la inspección visual del solapamiento puede ser un método válido, aunque como hemos visto, conservador (40,41).

A modo de ejemplo, para comprobar lo anteriormente explicado, si comparamos dos grupos, cada uno de 150 pacientes, donde 110 pacientes en el grupo experimental presentan un evento adverso y 125 pacientes en el grupo control también lo presentan, podemos observar, que los IC95% de los Riesgos y los odds de ambos grupos se solapan, indicando por el método de la inspección visual del solapamiento, que no existe diferencia estadísticamente significativa, pero, el IC95% del RRR y el RRA calculado entre ambos grupos no contienen el cero y el IC95% del RR y del odds ratio calculado entre ambos grupos, no contienen el valor 1, indicando por el método estándar, que existe diferencia estadísticamente significativa.

Adjuntamos los cálculos para los odds y odds ratio del ejemplo anterior:

Odds grupo experimental= 2,75 (1,91 a 3,94)

Odds grupo control= 5 (3,26 a 7,65)

Odds Ratio= 0,55 (0,31 a 0,96)

Demostando que el método de la inspección visual del solapamiento puede no rechazar la

hipótesis nula cuando el método estándar la rechaza.

Bibliografía

1. Laupacis A, Sackett DL, Roberts RS. An assessment of clinically useful measures of the consequences of treatment. *N Engl J Med* 1988;318:1728-1733.
2. Gardner M, Altman D. Estimation and confidence intervals. En: Gardner M, Altman D, eds. *Statistics with confidence. Confidence intervals and statistical guidelines*, 1ª ed. London. British Medical Journal Publishing Group, 1989:3-82.
3. Colton T. Statistical inference. En: Colton T, ed. *Statistics in medicine*, 1ª ed. Boston. Little, Brown and company, 1974:99-252.
4. Bowers D, House A, Owens D. Establishing more of the facts: some common ways of describing results. En: Bowers D, House A, Owens D, eds. *Understanding clinical papers*, 1ª ed. Chichester: John Wiley and sons, Ltd. Chichester, 2003:87-114.
5. Ahlbom A, Norell S. Introduction to modern epidemiology, 2ª ed. Newton Lower Falls: Epidemiology Resources Inc., 1990:1-102.
6. Rothman K. Medidas del efecto. En: Rothman K, ed. *Epidemiología moderna*. 1ª ed. Madrid. Ediciones Díaz de Santos, S.A., 1987:43-49.
7. Bigby M. Confidence intervals. *Arch Dermatol* 2000;136(3):386-387.
8. Bigby M. Evidence-based medicine in a nutshell. *Arch Dermatol* 1998;134(12):1609-1618.
9. Página web: [www.pedro.fhs.usyd.edu. au/Utilities/Ccalculator.xls](http://www.pedro.fhs.usyd.edu.au/Utilities/Ccalculator.xls).
10. Newcombe RG. Two-sided confidence intervals for the single proportion: comparison of seven methods. *Stat Med* 1998;17:857-872.
11. Armitage P and Berry G. 1994. *Statistical methods in medical research* (3ª ed.). London: Blackwell, pág. 108-109.
12. Newcombe RG. Interval estimation for the difference between independent proportions: comparison of eleven methods. *Stat Med* 1998;17:873-890.
13. Altman DG. Confidence intervals for the number needed to treat. *BMJ* 1998;317: 1309-1312.
14. Doval H, Tajer C. Introducción a las medidas

- utilizadas para evaluar el efecto del tratamiento. En: Doval H, Tajer C, eds. Evidencias en cardiología III. De los ensayos clínicos a las conductas terapéuticas, 3ª ed. Buenos Aires: Atlante, 2004: 1-10.
15. Grieve A. The number needed to treat: a useful clinical measure or a case of the emperor's new clothes?. *Pharmaceutical statistics* 2003;2:87-102.
 16. Leung W-C. Balancing statistical and clinical significance in evaluating treatment effects. *Postgrad Med J* 2001;77:201-204.
 17. Schechtman E. Odds ratio, relative risk, absolute risk reduction, and the number needed to treat-Which of these should we use?. *Value Health* 2002;5(5):431-436.
 18. Pita Fernández S, Pértega Díaz S. Significación estadística y relevancia clínica. *Cad Aten Primaria* 2001;8:191-195.
 19. Cook R, Sackett D. The number needed to treat: a clinical useful measure of treatment effect. *BMJ* 1995;310:452-454.
 20. Barrowman N. Missing the point (estimate)? Confidence intervals for the number needed to treat. *CMAJ* 2002;166(13):1676-1677.
 21. Altman DG, Andersen PK. Calculating the number needed to treat for trials where the outcome is time to an event. *BMJ* 1999;319:1492-1495.
 22. Bandolier Extra, Evidence-based health care. Calculating and using NNTs. February 2003. En www.ebandolier.com.
 23. Dalton GW y Keating J. Number needed to treat: a statistic relevant for physical therapists. *Phys Ther* 2000;80:1214-1219.
 24. Lui K. A simple logical solution to eliminate the limitations of using the number needed to treat. *Eval Health Prof* 2004;27 (2):206-214.
 25. Hutton J. Number needed to treat: properties and problems. *J R Stat Soc Ser A Stat Soc* 2000;163(3):403-419.
 26. Lesaffre E, Pledger G. A note on the number needed to treat. *Control Clin Trials* 1999;20:439-447.
 27. Elferink A, Zwieten-Boot B. Analysis based on number needed to treat shows differences between drugs studied. *BMJ* 1997; 314:603.
 28. McQuay H, Moore R. Using numerical results from systematic reviews in clinical practice. *Ann Intern Med* 1997;126:712-720.
 29. Wu LA, Kottke TE. Number needed to treat: caveat emptor. *J Clin Epidemiol* 2001;54: 111-116.
 30. Smeeth L, Haines A, Ebrahim S. Numbers needed to treat derived from meta-analyses-sometimes informative, usually misleading. *BMJ* 1999;318:1548-1551.
 31. Bigby M, Williams H. Appraising systematic reviews and meta-analyses. *Arch Dermatol* 2003;139:795-798.
 32. Moore A, McQuay H. Numbers needed to treat derived from meta analysis. NNT is a tool, to be used appropriately (letter). *BMJ* 1999;319:1199.
 33. Newcombe RG. Confidence intervals for the number needed to treat. *BMJ* 1999;318:1764-1765.
 34. Delgado O, Puigventós F, Llodrá V, Comas F, Cervera M, Sánchez A et al. Programa para la sustitución de equivalentes terapéuticos en el medio hospitalario. *Farm Hosp* 2000;200(5):261-270.
 35. Schenker N and Gentleman JF. On judging of differences by examining the overlap between confidence intervals. *Am Stat* 2001;55(3):182-186.
 36. Bigby M and Gadenne AS. Understanding and evaluating clinical trials. *J Am Acad Dermatol* 1996;34(4):555-590.
 37. Payton ME, Greenstone MH and Schenker N. Overlapping confidence interval or standard error intervals: what do they mean in terms of statistical significance?. *J Insect Sci* 2003;3(34):1-6.
 38. Bigby M and Gadenne AS. Understanding and evaluating clinical trials (letter reply). *J Am Acad Dermatol* 1997;37(5):804-805.
 39. Rahfs VW. Understanding and evaluating clinical trials. *J Am Acad Dermatol* 1997; 37(5):803-804.
 40. Cole SR and Blair RC. Overlapping confidence intervals (letter). *J Am Acad Dermatol* 1999;41(6):1051-1052.
 41. Mulla ZD, Cole SR. Replay: Epidemiology of salmonellosis in California, 1990-1991: morbidity, mortality and hospitalization costs (letter). *Am J Epidemiol* 2004;159: 104-105.

Fotosensibilidad asociada a medicamentos: una reacción adversa frecuente y poco conocida

Rev. O.F.I.L. 2006, 16;1:61-70

JIMÉNEZ CEREZO MJ*, SILGADO ARELLANO R*, FERRARI PIQUERO JM**,
HERREROS DE TEJADA Y LOPEZ COTERILLA A***

*Residente de Farmacia Hospitalaria de cuarto año

**Farmacéutico Adjunto

***Jefe de Servicio

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

Resumen

Numerosos medicamentos de los utilizados hoy en día pueden comportarse como agentes fotosensibilizantes y provocar una reacción cutánea que puede llegar a causar un cuadro grave. Estas reacciones pueden ser difíciles de diagnosticar, por su parecido con las quemaduras solares graves. Es importante conocer las características diferenciales de los dos tipos de fotosensibilidad (fototoxicidad y fotoalergia) y tener siempre presente qué medicamentos pueden causarla. Con ese objetivo, en el Servicio de Farmacia del Hospital "12 de Octubre" publicamos un boletín informativo con los principales agentes que se han asociado a esta reacción adversa, como una primera versión de la revisión en la que consiste este trabajo.

Palabras clave: **Fotosensibilidad, fototoxicidad, fotoalergia, reacción adversa.**

Trabajo presentado al I Congreso de la SEFH. Oviedo (octubre 2005)

Correspondencia:
María Jesús Jiménez Cerezo.
Servicio de Farmacia. Hospital "12 de Octubre".
Avda. Córdoba. s/n. 28041. Madrid. España.
E-mail: mariajjimenezcerezo@yahoo.es

Drugs photosensitivity: a current and little known adverse reaction

Summary

There are many drugs in use today which may act as photosensitive agents by triggering skin reactions. The symptoms may be serious and difficult to diagnose, due to their similarity to serious sunburns. It is important that the two distinct characteristics of photosensitivity be known (i.e. phototoxicity and photoallergy), as well as what medication may bring it on. Bearing this in mind, the Pharmaceutical Department of the "12 de Octubre" Hospital has published an informative newsletter featuring the chief agents associated to the mentioned adverse reactions. This was the first version of the study in question.

Key Words: Adverse effect, photosensitivity, phototoxicity, photoallergy.

Introducción

La fotosensibilidad es una respuesta exagerada o anormal de la piel a la luz solar o a una fuente artificial de rayos ultravioleta. Existe una amplia gama de medicamentos y productos químicos que son capaces de inducir una reacción cutánea tras una exposición, a veces mínima, a la radiación luminosa. La fotosensibilidad es también la base del uso terapéutico de algunos medicamentos como los psoraleños para el tratamiento de la psoriasis.

El objetivo de este trabajo es revisar la epidemiología, el mecanismo, la clínica y el tratamiento de las reacciones de fotosensibilidad que pueden asociarse a medicamentos u otros agentes (conservantes, perfumes y filtros solares).

Más de 300 fármacos se han asociado a reacciones cutáneas fotoinducidas (1). Las características comunes de los productos sensibilizantes son un peso molecular bajo (200 a 500 Daltons), y una configuración plana tricíclica o policíclica, normalmente con estructuras resonantes, que absorben radiación ultravioleta o visible. Históricamente, la primera reacción de fotosensibilidad comunicada fue

debida a las sulfonamidas en los años 40. Más tarde se vieron implicadas también en este tipo de reacciones las tetraciclinas, tras su introducción en los años 50. Las fenotiazinas, tales como la clorpromazina, fueron consideradas el tercer grupo de los fotosensibilizadores desde los años 50-60. Actualmente los AINE, los diuréticos, y las fluoroquinolonas son los fármacos que con mayor frecuencia se asocian a fotosensibilidad.

La incidencia de las reacciones de fotosensibilidad asociadas a medicamentos probablemente es mayor de lo que se puede encontrar publicado. La implicación de un medicamento en una reacción de este tipo suele ser difícil de confirmar, ya que las lesiones cutáneas no son específicas (muchas veces son muy parecidas a las quemaduras que aparecen sin medicamentos), y difieren mucho entre los pacientes dependiendo de su tolerancia inicial al sol. Por ello, muchos de los casos de fotosensibilidad se suponen quemaduras convencionales y no se diagnostican.

Conviene tener en cuenta que la prevalencia puede aumentar en grupos de poblaciones como los inmunosuprimidos o los ancianos (2). La utilización de múltiples medicamentos,

la terapia crónica e intermitente, la alteración del metabolismo, y los factores yatrogénicos son algunas razones que explicarían esta mayor prevalencia.

Existen dos tipos de reacciones de fotosensibilidad. La gran mayoría (casi el 95%) son reacciones de fototoxicidad, y sólo una pequeña parte (5%) son reacciones de fotoalergia. Las lesiones pueden variar desde foto-oncolisis y pigmentaciones anormales hasta pseudo-porfirias o pseudo-líquen plano, dermatitis eccematosas intensamente pruriginosas o grandes quemaduras tras exposiciones mínimas al sol. Varios estudios muestran también su relación con un posible aumento en la incidencia de cáncer de piel.

Fototoxicidad

La reacción fototóxica supone la mayoría de las reacciones de fotosensibilidad. Es una reacción en la que se produce un daño celular directo de naturaleza no inmunológica causada por medicamentos y sustancias químicas, aunque en algunos casos se ha observado la activación del sistema del complemento (3,4). Es más frecuente que se produzca por la administración sistémica de medicamentos, aunque también puede ocurrir con tratamientos tópicos. La reacción producida depende de la dosis del fotosensibilizante y de la intensidad de radiación aplicada.

Teóricamente, una sustancia química fototóxica que alcanzase la piel en concentraciones adecuadas al absorber una radiación electromagnética apropiada causaría reacción en todos los pacientes. En la práctica, la erupción depende de tres factores: el medicamento o sus metabolitos, la radiación electromagnética y la piel. La reacción fototóxica se desencadena cuando el fármaco depositado en las estructuras cutáneas absorbe la energía lumínica de los rayos UVA en forma de fotones y libera esta energía dañando las estructuras cutáneas actuando sobre el ADN y/o las membranas celulares. Existen dos mecanismos conocidos:

–Directo: el medicamento cromóforo (capaz de absorber la luz) interacciona de forma directa con la piel. Es el caso de los psoralenos, la clorpromazina, los antracenos y

otras sustancias hidrocarbonadas policíclicas. Los psoralenos se unen mediante un enlace covalente al ADN bicatenario bloqueando su entrecruzamiento (5).

–Indirecto: postulado para porfirinas (6), griseofulvina (7), tiazidas, fluoroquinolonas (8) y AINES (9). Bien el cromóforo excitado modifica su estructura química produciendo radicales libres que reaccionan con el oxígeno tisular (tipo I), o bien la estructura del cromóforo excitado pero sin modificar, transfiere su energía al oxígeno, generando una molécula de oxígeno en estado singlete (tipo II).

Una vez que se ha producido el daño en la célula o en alguna organela por alguno de estos mecanismos, se producen una serie de cambios en los tejidos que dan lugar a la lesión clínica. Esta parte de la reacción es la menos conocida y de la que probablemente se tengan que hacer más estudios.

Así, en la fototoxicidad, no es necesario que se produzca una alteración química del fármaco sensibilizante para que aparezca la reacción (excepto en algunos casos con mecanismo indirecto) y no es frecuente que se produzca reacción cruzada con fármacos estructuralmente relacionados.

La radiación electromagnética que está implicada en la mayoría de las reacciones fototóxicas es la ultravioleta A (320-400nm), aunque algunos medicamentos como la sulfonamida, la vinblastina, los sulfitos y los derivados del ácido fólico precisan de la radiación ultravioleta B (280-320nm) (10,11).

Las manifestaciones clínicas habituales consisten en un eritema que se asemeja a una quemadura solar exagerada tras un tiempo de exposición relativamente corto, pudiendo producirse además hiperpigmentación, edema, vesículas y ampollas en las zonas de la piel expuestas al sol. El borde de las lesiones es nítido. La reacción suele revertir en los siguientes 2 a 7 días después de suspender la toma del fármaco.

El intervalo entre la exposición solar y la aparición de las lesiones suele ser desde minutos hasta horas (ej: alquitrán, clorpromazina), aunque algunas veces se retrasa hasta 2 o 3 días (ej: psoralenos). Puede desencadenarse con la primera exposición a un medicamento y normalmente revierte en los siguientes 2 a 7

días después de suspender la toma del mismo. Existen algunos medicamentos sistémicos como la quinina o las tiazidas, con los que la fotosensibilidad puede persistir durante meses, sin llegar a ser la reacción persistente a la luz que puede aparecer con la fotoalergia.

Algunas formas menos frecuentes pero más graves, que pueden aparecer en una reacción de fototoxicidad son:

- Pseudoporfiria (erupción de morfología similar a la porfiria tardía), asociada frecuentemente al naproxeno. Desaparece lentamente en semanas o meses después de suspender el tratamiento.

- Fotooncolisis (caída de las uñas). Puede observarse semanas después de la exposición al medicamento.

Los agentes responsables de las reacciones fototóxicas también pueden ser exógenos de aplicación tópica (aceite de bergamota, psoralenos, etc).

Una forma de fototóxica importante de reconocer es la "fitofotodermatitis". Consiste en una reacción generalmente debida a las fitocumarinas que se encuentran en las plantas. Característicamente, tras 24-48 horas de estar en contacto con las plantas bien por ocio o por trabajo, comienzan a aparecer lesiones eritematosas, edematosas y con formación de ampollas en las zonas expuestas.

Otra forma de fotodermatitis es la dermatitis de Berloque, que aparece en las áreas de exposición a ciertos perfumes, suele localizarse en las caras laterales del cuello y cursa con hiperpigmentación. Está causada por el aceite de bergamota.

El diagnóstico de la reacción de fototoxicidad se debe basar en la historia clínica, la exploración física, la histopatología y el estudio fotobiológico. El estudio fotobiológico muestra una disminución de la dosis eritematosa mínima, pero no permite diferenciar la fototoxicidad de la fotoalergia, que sería el diagnóstico diferencial más importante. La fototoxicidad también debe diferenciarse con el eczema de contacto aerotransportado, y sobre todo de las quemaduras solares tras exposición solar intensa.

Para el tratamiento, hay que saber que las erupciones fototóxicas suelen aparecer cuando los tratamientos son a dosis elevadas o tras

periodos largos de tiempo (dependen de la dosis de la radiación y del fotosensibilizante). En ocasiones la disminución de la dosis del medicamento o la adaptación de la pauta a las horas de menos luz son suficientes como tratamiento de la reacción. Sin embargo, en la mayoría de los casos hay que suspender el medicamento para evitar recaídas. De manera empírica, los antihistamínicos y los corticoides tópicos y orales han sido utilizados para tratar las lesiones.

La prevención primaria es lo más importante para la educación al paciente en tratamiento con medicamentos fotosensibilizantes. La utilización de filtros solares y prendas de vestir adecuadas y, por supuesto, el evitar la exposición solar así como las fuentes artificiales de rayos ultravioleta. Conviene resaltar algunas cremas solares que pueden producir fotosensibilidad en determinados pacientes, entre ellos se han descrito las que llevan en su composición aminobenzoico, cinamatos y benzofenonas, aunque los productos más recientes incorporan cada vez menos productos fotosensibilizantes.

Fotoalergia

La fotoalergia es una reacción mediada por el sistema inmunitario, que requiere una exposición previa al agente fotosensibilizante. Con una incidencia mucho menor que la fototoxicidad, la fotoalergia suele aparecer tras la administración tópica de un medicamento o cosmético, y más ocasionalmente tras la administración sistémica. Sin embargo, una vez que el paciente desarrolla fotoalergia a una sustancia aplicada tópicamente, la reacción también aparece con la administración sistémica. La reacción no depende de la dosis de radiación, y puede aparecer con niveles de exposición a la luz más bajos que las reacciones fototóxicas. Las lesiones cutáneas aparecen generalmente después de 5 a 10 días de exposición continuada, de forma similar a la dermatitis de contacto, aunque pueden verse en las primeras 24-48 horas cuando hay una reexposición al fármaco y a la luz.

Para que la reacción se desencadene, es necesario que el fotoalergeno se transforme por efecto de la radiación y se una a las prote-

ínas de la piel, para convertirse en un fotoantígeno y desencadenar así la reacción inmunitaria. Se han propuesto dos mecanismos diferentes para explicar este proceso, dependiendo de la estructura química del fotoalergeno se dará uno u otro:

–En el primero la luz es absorbida por la molécula fotosensibilizante, a la que convierte en un metabolito estable. Este metabolito se une a una proteína transportadora de las membranas celulares y se transforma en un antígeno que inicia una respuesta inmunológica similar a la del eccema alérgico de contacto. La sulfanilamida se asocia a este mecanismo (12).

–En el segundo mecanismo el fotoalergeno absorbe la luz y pasa a un estado excitado inestable. Al liberar la energía la molécula sufre un cambio fotoquímico que favorece la unión covalente a la proteína transportadora y se genera de nuevo la reacción inmunológica (13). Parece ser que la clorpromazina, el ácido paraaminobenzoico y las salicilanilidas halogenadas actúan de esta forma (14,15).

Una vez desarrollada la fotoalergia frente a un medicamento, pueden producirse reacciones cruzadas con otros estructuralmente similares.

La mayoría de las dermatitis de contacto fotoalérgicas son producidas por radiación de la zona del espectro ultravioleta A, aunque algunos medicamentos como la difenhidramina (16) y la sulfanilamida (17) son sensibles a la radiación ultravioleta B.

En cuanto a la clínica de la reacción fotoalérgica, la erupción se localiza principalmente en zonas expuestas, aunque en el curso evolutivo se pueden afectar las zonas no expuestas, y el límite de las lesiones hacerse menos claro. La lesión puede abarcar desde lesiones eritematosas a placas vesículo-ampollosas. Alrededor de un 5-10% de los pacientes desarrollan una reacción persistente a la luz (18), que consiste en una fotosensibilidad extrema a la radiación ultravioleta B, y algunas veces a la luz visible. Podría explicarse por la persistencia antigénica o por la autosensibilización a componentes de la piel.

Para el diagnóstico de una reacción medicamentosa fotoalérgica son básicos la historia clínica, la exploración física, la histopatología, y la realización de pruebas de fototest y foto-

parche. El fototest tiene como objeto determinar la dosis de eritema mínima (MED) sobre la piel normal del enfermo y valorar el grado y tipo de eritema inducido por la radiación UVA y UVB o la posible respuesta patológica frente a la luz visible. En el fotoparche, se aplican parches impregnados con una batería de sustancias por duplicado, sometiendo una de las baterías a irradiación con una dosis estándar de UVA. Combinando ambas técnicas, se podría diferenciar la dermatitis de contacto fotoalérgica (fotoparche positivo en pacientes previamente sensibilizados) de las reacciones medicamentosas fotoalérgicas sistémicas (tanto el estudio fotobiológico como el fotoparche son positivos).

El tratamiento en la mayoría de los casos comienza por eliminar el medicamento causante e informar al paciente sobre los fármacos que pueden dar reactividad cruzada con él. En el caso de que la administración del medicamento fotosensibilizante sea necesaria, las reacciones cutáneas pueden disminuirse mediante la administración del medicamento al final del día. Al igual que en la fototoxicidad, los corticoides tópicos y orales y los antihistamínicos han sido utilizados de manera empírica para tratar las reacciones de fotoalergia. En el caso de la reacción persistente a la luz es importante que la radiación ultravioleta y a veces la luz visible no alcancen la superficie corporal, ayudándose de prendas de vestir especiales y filtros solares. En ocasiones es necesaria la utilización de corticoides orales, azatioprina, o ciclosporina.

Como resumen de las características diferenciales de ambos tipos de fotosensibilidad, se adjunta la tabla 1 con las más relevantes (19,20,21,22,23). Hay que tener en cuenta en cualquier caso que, en la práctica, el diagnóstico diferencial entre una reacción fototóxica y una fotoalérgica es difícil porque los síntomas y signos clínicos pueden superponerse y porque algunos fármacos pueden dar lugar a ambos tipos de reacción. Algunos medicamentos producen fototoxicidad tras su administración sistémica y fotoalergia tras su aplicación tópica, como es el caso de las fenotiazinas, las sulfonamidas, la quinina y el ketoprofeno (24,25,26,27,28). Otros, como el piroxicam, producen una reacción de tipo mixto.

Fotosensibilizantes más frecuentes (29,30,31)

Recordemos que las sustancias químicas fotosensibilizantes usualmente son de bajo Peso Molecular (300 a 500 Daltons), tienen una configuración plana, tricíclica o policíclica con estructuras resonantes que absorben la luz ultravioleta o visible de una determinada longitud de onda. La estructura química y las propiedades físico-químicas de agente fotosensibilizantes son las que determinan el tipo de organela afectada. Así, los agentes hidrofílicos suelen dañar la membrana celular, mientras que los lipofílicos afectan más a los componentes celulares (32).

Si hablamos de fotoalergia el ketoprofeno es el fármaco que con mayor frecuencia se ha asociado a dermatitis de contacto fotoalérgica. De los medicamentos por vía sistémica, actualmente los diuréticos, los AINE y las fluoroquinolonas son los medicamentos más frecuentemente implicados en reacciones medicamentosas fotoalérgicas sistémicas (33), también la cloroquina y la carbamazepina.

Conviene tener en cuenta que los conservantes, fragancias y colorantes de los excipientes también pueden comportarse como fotosensibilizantes químicos.

Diuréticos

El mecanismo por el que las tiazidas inducen la fotosensibilidad, es probablemente el fototóxico.

Hidroclorotiazida y furosemida comparten un anillo aromático con un radical cloruro. Amilorida, cloroquina, diclofenaco y clorpromazina (fenotiazina) también poseen este arilcloro. La Tetracloro-salicilanilida es un agente antibacteriano presente en cosméticos y jabones que también lo poseen. En solución acuosa y bajo la incidencia de la luz solar se produce una fotodeclorinación que implica la generación de oxígeno singlete y radicales libres, que iniciarían la reacción adversa. No todos los medicamentos con esta estructura son fotosensibilizadores, pero los que si lo son y poseen el aril-cloro, figuran en la lista de los fotosensibilizadores potentes.

Además, las fenotiazinas *in vitro* son capaces de formar complejos con las moléculas de DNA intercalándose entre las bases, y en experimen-

tos *in vivo* se unían más a lípidos y a proteínas. La unión a proteínas inducida por la luz era claramente responsable de su cambio de estructura y su conversión en hapteno y el desencadenamiento de una reacción fotoalérgica.

AINE

Los derivados del ácido 2-arilpropiónico (ketoprofeno, naproxeno, ibuprofeno,) al reaccionar con la luz sufren una fotodescarboxilación generando tanto radicales libres como oxígeno singlete, que afectan a los lípidos y proteínas de las células (34). Sulindaco e indometacina comparten con el diclofenaco el radical carboxilo, sin embargo, ninguno de las dos moléculas presenta fotoactividad. Naproxeno es el AINE responsable de la mayor parte de los casos de fototoxicidad. Ketoprofeno es el medicamento que causa con mayor frecuencia dermatitis de contacto fotoalérgica.

Diclofenaco es uno de los que sufre decoloración.

Para piroxicam se ha sugerido que un metabolito resultante de la fotodegradación sería responsable de un mecanismo fototóxico. También se ha hablado de un mecanismo fotoalérgico.

Celecoxib se ha asociado a fototoxicidad pero aun no se han realizado estudios que determinen la naturaleza de la reacción.

Fluoroquinolonas

Dentro del grupo de los antibacterianos, las respuestas de fotosensibilidad notificadas ha sido en su mayoría para las sulfonamidas, las tetraciclinas, el ácido nalidíxico y las fluoroquinolonas.

La fototoxicidad de las fluoroquinolonas es parcialmente dependiente de un halógeno en posición 8 (35), responsable de la fotodefluorinación, por un mecanismo muy parecido al de la fotodeclorinación de las fenotiazinas. Las fluoroquinolonas más modernas poseen un grupo metoxi en posición 8 que confiere fotoestabilidad a la molécula. La mayor incidencia entre los disponibles es en levofloxacin (36).

En el Servicio de Farmacia del Hospital 12 de Octubre de Madrid se ha publicado un boletín informativo para los profesionales del Hospital en el que se han incluido unas tablas de fácil consulta sobre los agentes fotosensibi-

lizantes. En el caso de los medicamentos, se incluyen exclusivamente aquellos que se encuentran incluidos en la Guía Farmacoterapéutica del Hospital. Sólo se indica el mecanismo por el cual se produce la fotosensibilidad en aquellos casos en los que se conoce de forma concluyente, y se acompañan de un asterisco los que se han asociado a reacciones de tipo fotoalérgico. Los agentes que aparecen remarcados en negrita son los que con más frecuencia se relacionan con reacciones de fotosensibilidad (Tabla 1, Tabla 2, Tabla 3).

Discusión

La fotosensibilidad asociada a medicamentos constituye una reacción adversa potencialmente grave y que muchas veces no llega a diagnosticarse. La exposición a la luz en personas que hayan tomado o tengan en la piel algún producto fotosensibilizante puede suponer la aparición de una reacción cutánea en ocasiones grave, o el desarrollo de una hipersensibilidad persistente a la luz. Pero su difícil diagnóstico diferencial con las quemaduras solares y el desconocimiento de su existencia hace que, ante una reacción cutánea no se piense en que un medicamento pueda ser el responsable.

La posibilidad de producir fotosensibilidad de cada medicamento es un dato que debería conocerse siempre y tener presente ante una reacción cutánea que ya se ha producido y para la prevención de las mismas en el caso de pacientes en tratamiento con medicamentos potencialmente fotosensibilizantes.

Bibliografía

1. Litt Jz. Drug eruption reference manual 2001. New York: Parthenon, 2001.
2. Sullivan JR, Shear NH. Drug eruptions and other adverse drug effects in aged skin. *Clinics in geriatric medicine* 2002;18(1).
3. Lim HW, Gigli. Complement-derived peptides in phototoxic reaction. En: Daynes RA, Spikes JD, editors. *Experimental and clinical photoimmunology*. Boca Raton: CRC Press, 1983:81-93.
4. Torinuki W, Tagami H. Role of complement in chlorpromazine-induced phototoxicity. *J Invest Dermatol* 1986;86:142-4.
5. Hearst JE, Issacs ST, Kanne D, Rapoport H, Straub K. The reaction of the psoralens with deoxyribonucleic acid. *Q Rev Biophys* 1984;45:891-5.
6. Athar M, Elmets CA, Bickers DR, Mukhtar H. A novel mechanism for the generation of superoxide anions in hematoporphyrin derivative-mediated cutaneous photosensitization. Activation of the xantine oxidase pathway. *J Clin Invest* 1989;83:1137-43.
7. Matsuo I, Inukai N, Fujita H, Ohkido M. Possible involvement of oxidation of lipids in inducing griseofluvin photosensitivity. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 1990;7:213-7.
8. Harber LC, Bickers DR. Photosensitivity diseases. Principles of diagnosis and treatment. Ontario: BC Decker Inc, 1989:160-202.
9. Kochevar IE. Phototoxicity of nonsteroidal inflammatory drugs. Coincidence or specific mechanism?. *Arch Dermatol* 1989;125:824-6.
10. Gould JW, Mercurio MG, Elmets CA. Cutaneous photosensitivity diseases induced by exogenous agents. *J Am Acad Dermatol* 1995;33:551-73.
11. Eberlein-Konig B, Bergner T, Diemer S, Przybilla B. Evaluation of phototoxic properties of some food additives: sulfites exhibit prominent phototoxicity. *Acta Derm Venereol* 1993;73:362-4.
12. Morison WL, Kochevar IE. Photoallergy. In: Parrish JA, Kripke ML, Morison WL, editors. *Photoimmunology*. New York: Plenum, 1983.
13. Streilein JW. Skin-associated lymphoid tissues (SALT): origins and functions. *J Invest Dermatol* 1983;80 Suppl:12s-6s
14. Davies AK, Navaratnam S, Phillips GO. Photochemistry of chlorpromazine (2-chloro-N-3-de-methylaminopropyl) phenothiazine in propan-2-ol solution. *Chem Soc (Perkin I)*, 1976;2:25-9.
15. Kochevar IE, Harber LC. Photoreactions of 3,3',4',5-tetrachloro-salicylanilide with proteins. *J Invest Dermatol* 1977;68:151-6.
16. Emmett EA. Diphenhydramine photoallergy. *Arch Dermatol* 1974;110:249-52.
17. Gould JW, Mercurio MG, Elmets CA. Cutaneous photosensitivity diseases induced by exogenous agents. *J Am Acad Dermatol* 1995;33:551-73.

TABLA 1

Fármacos fotosensibilizantes sistémicos

Grupo Terapéutico	Fármaco	Grupo Terapéutico	Fármaco
Anestésicos locales	Benzocaína Procaína		Piroxicam
Antiacneicos	Isotretinoína	Antimicobacterianos	Capreomicina Dapsone Isoniazida Pirazinamida
Antiarrítmicos	Amiodarona Flecainida Quinidina * Sotalol	Antineoplásicos	Bleomicina Dacarbazina Epirubicina Flucitosina Fluorouracilo Imatinib Interferón alfa y beta Metotrexato Mitomicina Pentostatina Procarbazina Vinblastina
Antibacterianos	Gentamicina Ceftazidima Azitromicina Ácido pipemídico Ciprofloxacino Norfloxacino Levofloxacino Sulfametoxazol * Sulfadiazina* Sulfasalazina Clortetraciclina Oxitetraciclina Doxiciclina Trimetoprim	Antiparasitarios	Cloroquina Mebendazol Pirimetamina Quinina*
Antidepresivos	Fluoxetina Paroxetina Sertralina Trazodona Mirtazapina Amitriptilina Clomipramina Imipramina	Antipsicóticos	Haloperidol Clorpromazina* Flufenazina* Levomepromazina* Trifluoperazina* Tioproperazina* Tioridazina* Clotiapina Clozapina Olanzapina Risperidona
Antidiabéticos orales	Clorpromazina* Glibenclamida* Gliclazida*	Antipsoriásicos	Psoralenos (Metoxaleno)
Antiepilépticos	Ácido Valproico Carbamazepina Fenitoína Fenobarbital	Antivirales	Ganciclovir Ribavirina Ritonavir Saquinavir
Antifúngicos	Ketoconazol Voriconazol	Diuréticos	Acetazolamida Amilorida Furosemida Torasemida Clortalidona* Hidroclorotiazida* Indapamida*
Antihipertensivos	Amlodipino Diltiazem Nifedipino Hidralazina Captoprilo Enalaprilo Ramiprilo Metildopa Minoxidilo	Hipolipemiantes	Simvastatina Gemfibrozilo
Antihistamínicos	Difenhidramina* Loratadina	Hormonas sexuales	Etinilestradiol Levonorgestrel
AINES	Diclofenaco Ibuprofeno Indometacina Ketoprofeno Naproxeno	Psicofármacos	Alprazolam
		Vitaminas	Piridoxina
		Otros	Acenocumarol Azatioprina Danazol Omeprazol

TABLA 1

Fármacos fotosensibilizantes sistémicos

Grupo Terapéutico	Fármaco
	Penicilamina Ranitidina Sales de Hierro Sales de Oro:Aurotiomalato Selegilina Sulfasalazina Tacrolimus

TABLA 2

Fármacos fotosensibilizantes tópicos

Grupo Terapéutico	Fármaco
Anestésicos locales	Benzocaína Procaína
Antiacneicos	Isotretinoína
Antibióticos	Sulfamidas*
AINES	Bencidamina* Diclofenaco (colirio) Piroxicam*
Antipsoriásicos	Psoralenos (Metoxaleno)
Antisépticos	Mercurocromo(Merbromina) Clorhexidina*
Otros fármacos	Bálsamo del Perú Centella asiática

TABLA 3

Otros fármacos fotosensibilizantes sistémicos

Grupo	Agente
Aceites esenciales	Aceite de bergamota Aceite de cedro Aceite de lavanda Aceite de lima Aceite de limón Aceite de sándalo
Colorantes	Acriflavina Amarillo acridina Antiquinona Antraceno Azul de metileno Azul de toluidina Azul tripan Eosina Eritrosina Fluoresceína Laca roja brillante* Naranja de acridina Rosa de bengala Rojo neutro* Rojo naranja Tripaflavina Tionina
Ingredientes de cremas solares	Cinamatos* Para amino benzoico (PABA) y ésteres Parafenildiamina* 6-acetoxi, 2.4-dimetil-m-dioxano* Isoamil-p,n,n-dimetilamino-bezoato Oxibenzona y otras benzofenonas*
Perfumes	Derivados de cumarina (Metilcumarina)* Fragancia de almizcle
Agentes blanqueadores	Estilbenos*
Derivados del carbón de alquitrán	Antraceno Fenantreno

18. Jillson JF, Baughman RD. Contact photo-dermatitis from bithionol. *Arch Dermatol* 1963;88:409-18.
19. Indirect photo effects on the skin. En: Goldman: Cecil Textbook of Medicine, 21st ed. W.B. Saunders Co. 2000. p. 2295-2296.
20. Reacciones de fotosensibilidad por fármacos (editorial). *Reacciones Adversas a Medicamentos. Boletín Informativo del Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad de Madrid*. Septiembre 2000; 7 (1): 1-4.
21. Les photodermatoses dues aux médicaments. *Rev Prescr.* 2000; 20 (205): 283-290.
22. Sánchez J. Erupciones medicamentosas fotoalérgicas. En: Fernández J, Requena L. *Erupciones cutáneas medicamentosas*. Barcelona: Signament Edicions; 2003. p. 71-78.
23. Sánchez J. Erupciones medicamentosas fototóxicas. En: Fernández J, Requena L. *Erupciones cutáneas medicamentosas*. Barcelona: Signament Edicions; 2003. p. 79-86.
24. Johnson BE, Ferguson J. En: Maibach HI, editor. *Drug and chemical photosensitivity. Seminars in Dermatology*. Philadelphia: WB Saunders, 1990;39-46.
25. Eipstein S. Photoallergy and primary phototoxicity to sulphonanilamide. *J Invest Dermatol* 1939;2:43-51
26. Ljunggren B, Hindsen M, Isaksson M. Systemic quinine photosensitivity with photoepicutaneous cross-reactivity to quinidine. *Contact Dermatitis* 1992;26:1-4.
27. Harth Y, Rapoport M. Photosensitivity associated with antipsychotics, antidepressants and anxiolytics. *Drug Saf* 1996;14:252-9.
28. Mozzanica N, Pigatto PD. Contact and photocontact allergy to ketoprofen: clinical and experimental study. *Contact Dermatitis* 1990;23:336-40.
29. Moore DE. Drug-Induced Cutaneous Photosensitivity: Incidence, Mechanism, Prevention and Management. *Drug Saf.* 2002; 25 (5): 345-72.
30. Quintero B, Miranda MA. Mechanisms of Photosensitization induced by drugs: A general survey. *Ars Pharmaceutica* 2000; 41 (1): 27-46.
31. Moore DE. Mechanisms of photosensitization by phototoxic drugs. *Mutation Research* 1998; 422:165-173.
32. Spikes JD. Photosensitized reactions in mammals. En: Daynes RA, Spikes JD, editors. *Experimental and clinical photoimmunology*. Boca Raton: CRC Press, 1983:69-80.
33. Sánchez J. Erupciones medicamentosas fotoalérgicas. En: Fernández J, Requena L. *Erupciones cutáneas medicamentosas*. Barcelona: Signament Edicions; 2003. p. 71-78.
34. Ophaswong S, Maibach H. Topical nonsteroidal antiinflammatory drugs: allergic and photoallergic contact dermatitis and phototoxicity. *Contact Dermatitis* 1993;29:57-64.
35. Domagala JM. Structure-activity and structure-side-effect relationships for the quinolone antibacterials. *J Antimicrob Chemother* 1994;33:685-706.
36. Gutiérrez-Zufiaurre N. Relación entre estructura, actividad y efectos adversos de las quinolonas. *Rev Esp Quimioterap*, 2004;17(3):232-243.