

OFIL

REVISTA DE LA

VOL. 18 - N° 1 - 2008

Editorial

Desde la presidencia de OFIL
SANDOVAL MORAGA C

13

Originales

Utilización de clozapina en la esquizofrenia resistente al tratamiento:
Evaluación de su efectividad y seguridad
ELIZONDO ARMENDÁRIZ JJ, LASANTA GARCÍA PJ

15

Diseño y validación de un cuestionario para la evaluación del estado
de la superación del profesional en los servicios farmacéuticos de Cuba
MATEU LÓPEZ L, GONZÁLEZ SAN MIGUEL HM, SEDEÑO ARGILAGOS C

21

Percepción de los pacientes sobre la indicación farmacéutica,
los farmacéuticos y las farmacias comunitarias en siete farmacias
aleatorizadas en Sevilla capital
FERRER-LÓPEZ I, MACHUCA M, BAENA MI, MURILLO L, FAUS MJ,
MARTÍNEZ-MARTÍNEZ F

27

Evolución de la prescripción originada en atención especializada
en un distrito de atención primaria
ROJAS CORRALES MO, LÓPEZ PALOMINO J, RAMOS GUERRERO RM,
PRADA PRESA U, ALFARO GÓMEZ MRA

37

Pronóstico de la bioequivalencia de medicamentos de liberación
retardada de omeprazol mediante estudios de disolución in vitro
BACK M, FAGIOLINO P, VÁZQUEZ M, MARTÍN O, SELA F, FAGIOLINO A,
HIRIART M

43

web site: www.revistadelaofil.org

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

REVISTA DE LA O.F.I.L.

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

Director

Ismael Escobar Rodríguez

Subdirector

Pedro Amariles Muñoz

Secretario de Dirección

Francisco Javier Bécares Martínez

Comité Editorial

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

Comité de Redacción

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



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

Son sus OBJETIVOS:

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

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

Presidente

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

Secretaria

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

Vicepresidenta

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

Tesorera

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

Ex-Presidentes

† Juan Robayo (Fundador de O.F.I.L.)

Colombia/EE.UU.

José Aleixo Prates e Silva (1984-1986)

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

Joaquín Ronda Beltrán (1986-1988)

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

Luz Milagros Gutiérrez (1988-1990)

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

Antonio Iñesta García (1990-1992)

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

Teresa Catalina Domecq Jeldres (1992-1994)

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

Ana María Menéndez (1994-1996)

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

Alberto Herreros de Tejada (1996-1998)

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

† *Guadalupe Solís Chavarín (1998-2000)*

México

Zully Moreno de Landivar (2000-2002)

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

Yaritza Castillo (2002-2003)

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

Martha Nelly Cascavita (2003-2006)

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

Delegados

Argentina

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

Bolivia

Benedicta Flores Juaniquina
C/ Luís Castell Quiroga
Pasaje Antezana, n° 146
Cochabamba
Bolivia
Tel 42 31 550
Facultad de Bioquímica y Farmacia
Universidad Mayor de San Simón
Tel.: 4250651-52

Brasil

Náira Villas Bôas Vidal de Oliveira
Farmacia Universitaria
Universidad Federal do Rio de Janeiro
Brasil
Rua General Sidônio Dirs Correia, n°
457
Apto 102
Barra de Tijuca, Rio de Janeiro
Brasil C.P. 22160-070
Tels.: 5521 962 28 390 - 5521 226 07
381 - 5521 249 15 694
E-mail: maira_vidal@ud.com.br

Colombia

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

Costa Rica

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

Cuba

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

Chile

Pendiente de renovación

Ecuador

Rosario Palacios

España

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

Guatemala

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

Honduras

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

México

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

Nicaragua

Pendiente de renovación

Panamá

Pendiente de renovación

Paraguay

Pendiente de renovación

Perú

Pendiente de renovación

Portugal

Carla Barros

República Dominicana

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

El Salvador

Pendiente de renovación

Uruguay

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

Venezuela

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

Director de la Revista

Ismael Escobar Rodríguez
Servicio de Farmacia
Hospital Infanta Leonor
Avda. Gran Vía del Este, 80
28031 Madrid (España)
Teléfono: 34 91 191 84 03
Fax: 34 91 191 80 82
E-mail: ismael.escobar@salud.madrid.org

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

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

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

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

Presentación de originales

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

d) Centro de trabajo donde ha sido realizado.

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

4. En su segunda página debe constar:

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

b) Palabras clave en español.

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

d) Key words. Palabras clave en inglés.

Referencias

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

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

-Artículos procedentes de revistas

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

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

Observaciones a los puntos anteriores:

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

Ejemplo:

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

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

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

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

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

d) Si se trata del editorial de la revista:

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

Ejemplos:

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

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

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

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

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

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

Kreel L. The use of metoclopramide in

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

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

– *Referencias procedentes de libros*

Los datos se dispondrán en el siguiente orden:

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

Si el libro consta de capítulos de varios autores diferentes:

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

Observaciones a los puntos anteriores:

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

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

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

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

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

Dibujos, Tablas, Fotografías

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

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

Aceptación y publicación

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

RECEPCIÓN DE ORIGINALES

Ismael Escobar Rodríguez

Servicio de Farmacia

Hospital Infanta Leonor

Avda. Gran Vía del Este, 80

28031 Madrid (España)

Teléfono: 34 91 191 84 03

Fax: 34 91 191 80 82

E-mail: ismael.escobar@salud.madrid.org

Web site:

<http://www.revistadelaofil.org>

Edita:

O.F.I.L.

Depósito Legal: BA-12/2001

ISSN: 1131-9429

Coordinación editorial y preimpresión:

Ibáñez&Plaza Asociados S.L.

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

Tel: 34-915 537 462

Fax: 34-915 532 762

E-mail: ofil@ibanezyplaza.com

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

Impresión:

Tintas&Papel

Abad Juan Catalán, 12

28032 Madrid

EDITORIAL

- 13 Desde la presidencia de OFIL
SANDOVAL MORAGA C

ORIGINALES

- 15 Utilización de clozapina en la esquizofrenia resistente al tratamiento: Evaluación de su efectividad y seguridad
ELIZONDO ARMENDÁRIZ JJ, LASANTA GARCÍA PJ
- 21 Diseño y validación de un cuestionario para la evaluación del estado de la superación del profesional en los servicios farmacéuticos de Cuba
MATEU LÓPEZ L, GONZÁLEZ SAN MIGUEL HM, SEDEÑO ARGILAGOS C
- 27 Percepción de los pacientes sobre la indicación farmacéutica, los farmacéuticos y las farmacias comunitarias en siete farmacias aleatorizadas en Sevilla capital
FERRER-LÓPEZ I, MACHUCA M, BAENA MI, MURILLO L, FAUS MJ, MARTÍNEZ-MARTÍNEZ F
- 37 Evolución de la prescripción originada en atención especializada en un distrito de atención primaria
ROJAS CORRALES MO, LÓPEZ PALOMINO J, RAMOS GUERRERO RM, PRADA PRESA U, ALFARO GÓMEZ MR
- 43 Pronóstico de la bioequivalencia de medicamentos de liberación retardada de omeprazol mediante estudios de disolución in vitro
BACK M, FAGIOLINO P, VÁZQUEZ M, MARTÍN O, SELA F, FAGIOLINO A, HIRIART M

EDITORIAL

- 13 From OFIL's Presidency
SANDOVAL MORAGA C

ORIGINALS

- 15 Clozapine's use in treatment-resistant schizophrenia: evaluation of its effectiveness and safety
ELIZONDO ARMENDÁRIZ JJ, LASANTA GARCÍA PJ
- 21 Design and validation of a questionnaire for the improvement level evaluation of the professional in Cuban pharmaceutical services
MATEU LÓPEZ L, GONZÁLEZ SAN MIGUEL HM, SEDEÑO ARGILAGOS C
- 27 Patient perception about pharmaceutical counselling, pharmacists and community pharmacies in seven randomized pharmacies of Sevilla city
FERRER-LÓPEZ I, MACHUCA M, BAENA MI, MURILLO L, FAUS MJ, MARTÍNEZ-MARTÍNEZ F
- 37 Evolution of Induced Prescription from Specialist Care to Primary Health Care District
ROJAS CORRALES MO, LÓPEZ PALOMINO J, RAMOS GUERRERO RM, PRADA PRESA U, ALFARO GÓMEZ MR
- 43 Bioequivalence forecasting of delayed-release formulations of omeprazole by means of in vitro dissolution testing
BACK M, FAGIOLINO P, VÁZQUEZ M, MARTÍN O, SELA F, FAGIOLINO A, HIRIART M

editorial

Desde la presidencia de OFIL

En la actualidad hay muchos problemas que afectan la salud mundial, pero sin lugar a duda la causa más importante ha sido el aumento de los costos involucrados en ella. Esto ha ido en aumento, entre otros, por la aparición de patologías y tratamientos más complejos, la utilización de nuevas tecnologías farmacéuticas con un mayor costo de elaboración; por el envejecimiento de la población con su consecuente comorbilidad y polimedicación.

La Salud es el bien más apreciado por el ser humano, luego las Políticas de todos los países del mundo tienen como objetivo fundamental obtener el mejor resultado en la población.

La cuidadosa dispensación de medicamentos bajo prescripción y el consejo oportuno al paciente sobre el uso efectivo de ellos, además de la advertencia fundamentada sobre la automedicación responsable, son de vital importancia en el servicio prestado por los farmacéuticos a la comunidad. Esta actividad contribuye tanto al bienestar del individuo como a mejorar la salud pública. Es el valor social del farmacéutico.

Este hecho está provocando la revisión y evaluación crítica de cómo se educan, preparan y se actualizan los profesionales del área salud.

La Universidad que ha sido la gran protagonista en la formación de recursos humanos calificados y generación de nuevo conocimiento, deberá estar atenta y ser proactiva a los cambios, para plasmar en el farmacéutico el rol social que la comunidad necesita. Si una institución formadora, deja de tener un valor social, desaparece... El farmacéutico es un profesional con una formación excepcional y la sociedad tiene que beneficiarse de todo sus conocimientos.

El reto de instituciones formadoras es ver el futuro antes que llegue, pues el futuro ya está aquí...

“No tengo miedo al nuevo mundo que surge.

Temo más bien a que los farmacéuticos tengamos poco o nada que ofrecer al mundo, poco que decir o que hacer, que pueda justificar nuestra existencia como farmacéuticos.

Me espanta que podamos dar respuestas de ayer a los problemas del mañana.

No pretendemos defender nuestras equivocaciones, pero tampoco queremos cometer la mayor de todas: la de esperar con los brazos cruzados y no hacer nada por miedo a equivocarnos”.

Adaptado de Pedro Arrupe, SJ. Carta a Hispanoamérica

Q.F. CARMEN SANDOVAL MORAGA
 Presidente de OFIL
 Santiago (Chile)

Utilización de clozapina en la esquizofrenia resistente al tratamiento: Evaluación de su efectividad y seguridad

Rev. O.F.I.L. 2008, 18;1:15-20

ELIZONDO ARMENDÁRIZ JJ*, LASANTA GARCÍA PJ**

*FEA Adjunto en Farmacia Hospitalaria. Sección de Farmacia y Dietética
Clínica de Rehabilitación de Salud Mental. Pamplona. Navarra (España)

**Adjunto en Cirugía Ortopédica y Traumatología
Hospital García Orcoyen. Estella (España)

Resumen

Clozapina fue desarrollado como el primer fármaco antipsicótico atípico con actividad frente a los síntomas tanto positivos como negativos de la esquizofrenia.

Tras su retirada temporal debido a la aparición de algunos casos de agranulocitosis, fue reintroducido en el mercado (en España en 1993) en respuesta a la necesidad de disponer de una alternativa para los casos de esquizofrenia resistente al tratamiento, habiendo demostrado su superioridad sobre los agentes antipsicóticos típicos.

Material y métodos: Se realizó una búsqueda bibliográfica en la fuente secundaria de información PubMed, con el fin de identificar artículos que citaran la utilización de clozapina en el tratamiento de la esquizofrenia resistente.

Resultados y conclusiones: Los resultados de los estudios ponen de manifiesto que clozapina representa el "gold standard" actualmente para el tratamiento de la esquizofrenia resistente y en los desórdenes psicóticos severos. El bajo riesgo de agranulocitosis y muerte que conlleva el uso de clozapina, siempre que se realice dentro de un programa de vigilancia, es compensado por los beneficios clínicos del fármaco en el tratamiento de la esquizofrenia y de otros desórdenes neurológicos.

Palabras clave: Clozapina, Esquizofrenia resistente, Neutropenia, Agranulocitosis, Discrasia sanguínea.

Correspondencia:

Dr. Elizondo Armendáriz. JJ.
Sección de Farmacia y Dietética.
Clínica de Rehabilitación de Salud Mental.
Avenida de Villava 53,
31015 Pamplona. Navarra (España)
e-mail: jelizona@cfnavarra.es

Clozapine's use in treatment-resistant schizophrenia: evaluation of its effectiveness and safety

Summary

Clozapine's use in treatment-resistant schizophrenia: evaluation of its effectiveness and safety.

Introduction: Clozapine was developed as the first atypical antipsychotic with activity against both the positive and negative symptoms of schizophrenia. Following its partial withdrawal over agranulocytosis, it was reintroduced in market (in Spain, 1993) in response to the need to have at one's disposal alternative in treatment-resistant schizophrenia, having demonstrated its superiority over typical antipsychotic agents.

Material and methods: A bibliographical search was made in the secondary source of PubMed information, with the purpose of identifying articles that mentioned the use of clozapine in treatment-resistant schizophrenia.

Results and conclusions: Clozapine represents the current "gold standard" in the treatment-resistant schizophrenia and severe psychotic disorders. The low risk of agranulocytosis and death associated with the use of clozapine, by means of strict hematologic surveillance program, is offset by the clinical benefits of the drug in the treatment of schizophrenia and other neurological disorders..

Key Words: Clozapine, Resistant schizophrenia, Neutropenia, Agranulocytosis, Blood dyscrasia.

Introducción

Tras desafiar la postura establecida de que los síntomas extrapiramidales eran una característica asociada a la actividad antipsicótica, clozapina fue desarrollado como el primer fármaco antipsicótico atípico con actividad frente a los síntomas tanto positivos como negativos de la esquizofrenia (1).

Tras su retirada temporal debido a la aparición de algunos casos de agranulocitosis (2, 3), fue reintroducido en el mercado (en España en 1993) en respuesta a la necesidad de disponer de una alternativa para los casos de esquizofrenia resistente al tratamiento, habiendo demostrado su superioridad sobre los agentes antipsicóticos típicos (1).

Este factor, unido a su baja capacidad de provocar síntomas extrapiramidales y de mejorar significativamente el cumplimiento del tratamiento, cambió sustancialmente el manejo de los pacientes con esquizofrenia (4,5,6,7).

En el ensayo para el registro de clozapina, Kane y colaboradores propusieron unos criterios rigurosos para definir la resistencia al tratamiento en los pacientes esquizofrénicos, los cuales incluían un fracaso del paciente en la respuesta a tres antipsicóticos diferentes a dosis altas (8).

Además el criterio de resistencia incluía los siguientes conceptos:

1.- síntomas positivos persistentes: carácter moderado de al menos dos síntomas positivos de los cuatro incluidos en la Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS).

2.- enfermedad moderadamente grave: una puntuación total mayor o igual a 45 en la BPRS y mayor o igual a 4 en la escala de Clinical Global Impression (CGI).

3.- enfermedad persistente, sin estabilidad en el funcionamiento social, laboral o ambos en los últimos 5 años.

4.- refractariedad al tratamiento: al menos 3 períodos de tratamiento con antipsicóticos convencionales durante los últimos 5 años en dosis

iguales o mayores a 1 gramo/día de clorpromazina durante 6 semanas, sin mejoría significativa. Fracaso de la mejoría de al menos un 20% en la puntuación total de la BPRS o intolerancia a la administración de 10 a 60 miligramos al día de haloperidol durante 6 semanas.

Sin embargo, en una investigación posterior se demostró que el fracaso en la respuesta a dos antipsicóticos, en especial respecto a los antipsicóticos de segunda generación, a las dosis habituales predecía una respuesta inadecuada a una medicación posterior que no fuera clozapina (9).

Los estudios sobre la resistencia al tratamiento en la esquizofrenia son escasos. La prevalencia oscila según la serie consultada y según los criterios empleados para valorar la resistencia, observándose valores entre el 13% y el 43% (10).

La prevalencia de la resistencia al tratamiento varía con las características de los pacientes. Los hombres con el primer episodio de esquizofrenia y con episodios múltiples de esquizofrenia "crónica" normalmente no responden tan bien al tratamiento como lo hacen las mujeres (11). Además una duración de la psicosis no tratada más larga se correlaciona con un mayor riesgo de "no remisión" de la esquizofrenia (12).

La toxicidad hematológica de clozapina, de acuerdo a los criterios señalados en la literatura internacional, puede ser definida como leucopenia (si el recuento de leucocitos es menor a $3,5 \cdot 10^9/L$), neutropenia (si el recuento absoluto de neutrófilos es $1,5-0,5 \cdot 10^9/L$) y agranulocitosis (si el recuento absoluto de neutrófilos es menor a $0,5 \cdot 10^9/L$) (5). Cuando la neutropenia ocurre, el tratamiento con clozapina suele ser normalmente suspendido y la reexposición al fármaco suele ser evitada (6).

Material y método

Se realizó una búsqueda bibliográfica en la fuente secundaria de información PubMed, editada por la National Library of Medicine (NLM) americana, con el fin de identificar artículos que citaran el uso de clozapina en el tratamiento de la esquizofrenia resistente.

Como estrategia de búsqueda se emplearon los siguientes términos:

- {resistant schizophrenia} AND {clozapine} AND {neutropenia}

- {resistant schizophrenia} AND {clozapine} AND {agranulocytosis}

- {resistant schizophrenia} AND {clozapine} AND {blood dyscrasia}

Se obtuvieron un total de 113 referencias, que a su vez fueron seleccionadas para la revisión según su interés. Se utilizaron también para la presente revisión algunas referencias bibliográficas citadas en los artículos encontrados.

Resultados

A) Efectividad de clozapina en la esquizofrenia resistente

Clozapina es el único fármaco indicado específicamente para el tratamiento de la esquizofrenia resistente al tratamiento y debe ser considerada como el paso siguiente a considerar para el paciente con una resistencia al tratamiento establecida.

Un metanálisis de los ensayos clínicos aleatorizados confirmó su superioridad en esta población de pacientes en comparación con otros antipsicóticos, tanto de primera como de segunda generación (13). Ciertas condiciones clínicas graves en la esquizofrenia son particularmente respondedoras a clozapina incluyendo las alucinaciones auditivas persistentes, la violencia, la agresividad y el riesgo de suicidio (14,15,16,17). Asimismo, debe tenerse en cuenta la baja incidencia de discinesia tardía como efecto adverso del fármaco.

Otros estudios comparativos han demostrado la superioridad de clozapina sobre clorpromazina, flufenazina, haloperidol y placebo en los pacientes resistentes al tratamiento, tanto en los síntomas positivos como en los negativos de la enfermedad (18,19).

Recientemente también se ha puesto de manifiesto que clozapina tiene un efecto beneficioso en la función cognitiva (20,21) y en los síntomas afectivos (22). En esta misma línea, los datos recogidos en un estudio alemán (4) muestran que el uso de clozapina se asocia a un sentimiento de bienestar y de mejora en la calidad de vida entre los pacientes que reciben el tratamiento.

La efectividad de clozapina fue también evaluada en un diseño de cohortes, que realizó el seguimiento de pacientes esquizofrénicos tras su primera hospitalización debida a la enfermedad (23). Los resultados pusieron de manifiesto la

superioridad de clozapina y olanzapina, en relación al tratamiento con haloperidol, cuando se evalúan el tiempo transcurrido hasta la discontinuación del tratamiento o la tasa de rehospitalización. También se observó una mortalidad global y un riesgo de suicidio mayor en aquellos pacientes que no tomaban ningún antipsicótico.

Los resultados de los estudios anteriores parecen poner de manifiesto que clozapina representa el "gold standard" actualmente para el tratamiento de la esquizofrenia resistente y en los desórdenes psicóticos severos.

B) Seguridad de clozapina

Aunque clozapina tiene un alto índice terapéutico (relación entre el beneficio clínico y los efectos adversos), la presencia de algunos efectos adversos potencialmente graves hace necesario el establecimiento de una vigilancia para minimizar la aparición de los mismos (4).

La incidencia de agranulocitosis observada en los primeros ensayos clínicos (entre el 1% y 2%), llevó a que el uso de clozapina se limitara al tratamiento de la esquizofrenia resistente y la necesidad de desarrollar programas de vigilancia para el uso seguro del fármaco (24). Tras la implantación de los citados programas en diferentes países, el riesgo de agranulocitosis y neutropenia, oscila entre un 0,38-0,74% y un 1,5-2,9%, respectivamente (5).

Las medidas adoptadas en los programas de vigilancia han incluido (7):

- Monitorización del recuento leucocitario durante el tratamiento (con periodicidad semanal las primeras 18 semanas y luego mensual).
- Suspensión inmediata si aparece leucopenia severa.
- Evitar la reexposición a clozapina en aquellos pacientes que han experimentado agranulocitosis.

El más antiguo y duradero de los citados programas de vigilancia es el Clozaril National Registry (CNR) de los Estados Unidos. Según datos de Mayo de 1998 (7), unos 170.000 pacientes habían sido expuestos a clozapina, de los cuales 64.000 estaban recibiendo el tratamiento en ese momento. De los pacientes registrados, 680 habían fallecido durante el tratamiento, y de éstos, sólo 19 lo habían hecho como resultado de agranulocitosis. La incidencia de agranulocitosis se había reduci-

do hasta un 0,38%, en relación al 1-2% observado en los primeros ensayos clínicos.

El riesgo de desarrollar agranulocitosis ha sido similar según los datos aportados por otros programas de vigilancia nacionales (7). En Australia (Clozaril Patient Monitoring System, CPMS) la incidencia fue de un 0,66%, mientras que se observó 0,74% y un 0,71% en el caso de los programas canadiense (Clozaril Support and Assistance Network, CSAN) y británico (Clozaril Patient Monitoring System, CPMS), respectivamente.

En el caso de Italia (Italian Clozapine Monitoring System, ICLOS; datos del año 1999) (5), un 1,7% de los pacientes tratados con clozapina discontinuaron el tratamiento por la aparición de neutropenia (1%) o de agranulocitosis (0,7%). La mayoría de las interrupciones (89%) se produjeron en las 18 primeras semanas del tratamiento. En cuatro de los casos clozapina fue administrada junto con otros fármacos potencialmente mielotóxicos (carbamazepina, lamotrigina, metimazol).

Un estudio (25) recogió los datos para España entre enero de 1993 (año de su reintroducción en el mercado) y diciembre de 1998. La base tenía registrados a 6.304 pacientes, de los cuales 42 desarrollaron leucopenia sin neutropenia (0,66%), 59 desarrollaron una neutropenia leve a moderada (0,93%) y se describieron 5 casos de agranulocitosis (0,07%). El período de mayor riesgo para todos estos trastornos fueron las 18 primeras semanas. La incidencia acumulada de agranulocitosis en los 3 años del estudio fue del 0,2% (IC 95%: 0,1-0,6) y el riesgo aumentó en pacientes mayores de 64 años y en pacientes con recuentos bajos de leucocitos basales, disminuyendo además a partir de las 18 primeras semanas.

Además de las hematológicas, otras reacciones adversas han sido asociadas al uso de clozapina. Un estudio (26) describió alteraciones del electroencefalograma, fatiga, incremento de enzimas hepáticas, hipotensión postural, taquicardia y ganancia de peso como reacciones adversas bastante frecuentemente descritas por los pacientes (en más de un 13% de los casos). Los incrementos de los enzimas hepáticos y fiebre fueron descritos tras las 2 o 3 o semanas del inicio del tratamiento. La fatiga y la ganancia de peso-síndrome metabólico son quizás los dos principales problemas con el tratamiento a largo plazo, aunque ambos efectos parecen ser dosis-

dependientes. Otro efecto adverso, que aunque descrito con una baja incidencia (0,2%), es importante y debería ser valorado a la hora de utilizar clozapina son las convulsiones.

Discusión

Los resultados de los ensayos y estudios analizados ponen de manifiesto que clozapina representa el "gold standard" para el tratamiento de la esquizofrenia resistente.

El tratamiento con clozapina en los pacientes refractarios, en comparación al llevado a cabo con antipsicóticos clásicos y atípicos, parece ser más efectivo tanto en los síntomas positivos como en los negativos de la esquizofrenia. La sustancial mejora del bienestar y de la calidad de vida del paciente, podría estimular al psiquiatra a prescribir este fármaco a más pacientes esquizofrénicos y no limitar su uso a los pacientes severamente resistentes al tratamiento.

Además, la mejora del cumplimiento del tratamiento con el fármaco, conlleva un menor número de rehospitalizaciones y permite una mejor rehabilitación psicosocial a largo plazo.

El fármaco presenta también una menor probabilidad de inducir reacciones extrapiramidales en relación a otras alternativas terapéuticas, especialmente la discinesia tardía que es la más grave.

Otra ventaja puesta de manifiesto en la literatura revisada es la mejora en la función cognitiva de los pacientes y en sus síntomas de desorganización. Asimismo la reducción de la tasa de suicidios, la menor hostilidad y agresividad, la ausencia de efectos depresivos y el mantenimiento de la efectividad del tratamiento a largo plazo son ventajas adicionales que deberían ser tenidas en cuenta por el prescriptor.

La capacidad del fármaco de mejorar las funciones incluso en los casos más refractarios, junto a la baja tendencia a inducir discinesia tardía y su eficacia sobre los síntomas negativos han supuesto un gran avance en el tratamiento de la enfermedad.

A pesar de la mayor efectividad en el control de los pacientes refractarios, la utilización del fármaco fue discutida en la primera fase de su comercialización por los graves problemas de seguridad (neutropenia, agranulocitosis) que conllevaba el uso del mismo.

No obstante, los programas de vigilancia nacionales establecidos posteriormente han puesto de manifiesto que la monitorización hematológica regular es altamente efectiva para minimizar la incidencia de discrasias sanguíneas. La aplicación de dichos programas ha hecho que la tasa de aparición de agranulocitosis con el uso de clozapina se aproxime a la de otros psicofármacos con baja incidencia.

La agranulocitosis asociada a clozapina parece ser una reacción idiosincrásica (tipo B) y no asociada a la dosis utilizada del fármaco. La mayoría de los casos (70-85%) suelen ocurrir entre 6-18 semanas tras el inicio del tratamiento, y aunque el riesgo decrece con el tiempo, algunos casos han sido descritos tras varios años de terapia continuada. Además suele revertir en la mayor parte de los casos si el fármaco es suspendido de forma rápida.

Algunos trabajos han sugerido que la edad avanzada, el género femenino, algunos grupos étnicos como los asiáticos, un bajo recuento leucocitario al inicio del tratamiento y el haplotipo HLA podrían incrementar el riesgo de agranulocitosis, aunque estos términos no han sido confirmados. Sí se ha comprobado que la utilización concomitante de otros fármacos mielosupresores puede incrementar el riesgo de neutropenia.

En el comienzo del tratamiento, un incremento gradual en la dosis del fármaco reduce considerablemente la frecuencia de sedación, hipotensión, delirios y otros efectos adversos anticolinérgicos.

Como resumen, se podría concluir que el bajo riesgo de agranulocitosis y muerte que conlleva el uso de clozapina, siempre que se realice dentro de un programa de vigilancia, es compensado por los beneficios clínicos del fármaco en el tratamiento de la esquizofrenia y de otros desórdenes neurológicos.

Dichos sistemas de vigilancia son coste-efectivos y están asociados a una mayor satisfacción del paciente, ya que proveen una terapia segura y exitosa con clozapina en pacientes que de otra manera estarían inadecuadamente tratados.

Bibliografía

1. Hippius H. A Historical Perspective of Clozapine. *J Clin Psychiatry* 1999; 60 (suppl. 12): 22-23

2. Idänpään-Heikkilä J, Alhava E, Olkinoura M, Palva I. Clozapine and agranulocytosis. *Lancet* 1975; 2(7935): 611
3. De la Chapelle A, Kari C, Nurminen M, Hernberg S. Clozapine-induced agranulocytosis. A genetic and epidemiologic study. *Hum Genet* 1977; 37(2): 183-94
4. Naber D. Optimizing Clozapine Treatment. *J Clin Psychiatry* 1999; 60 (suppl. 12) : 35-38
5. Lambertenghi Deliliers G. Blood dyscrasias in clozapina-treated patients in Italy. *Haematologica* 2000; 85(3): 233-237
6. Esposito D, Rouillon F, Limosin F. Continuing clozapine treatment despite neutropenia. *Eur J Clin Pharmacol* 2005; 60: 759-764
7. Alphs LD, Anand R. Clozapine : The Commitment to Patient Safety. *J Clin Psychiatry* 1999; 60 (suppl. 12) : 39-42
8. Kane J, Honigfeld G, Singer J, Meltzer H. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic: a double-blind comparison with chlorpromazine. *Arch Gen Psychiatry* 1988; 45: 789-796
9. Barnes TR, McEvedy CJ. Pharmacological treatment strategies in the non-responsive schizophrenic patient. *Int J Clin Psychopharmacol* 1996 ; 11 (suppl. 2) : 67-71
10. Juárez-Reyes MG, Shumway M, Battle C, Bachetti P, Hansen MS, Hargreaves WA. Effects of stringent criteria on eligibility for clozapine among public mental health clients. *Psychiatr Serv* 1995; 46: 801-806
11. Goldstein JM. Gender differences in the course of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1988; 145: 684-689
12. Marshall M, Lewis S, Lockwood A, Drake R, Jones P, Croudace T. Association between duration of untreated psychosis and outcomes in cohorts of first-episode patients: a systematic review. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62: 975-983
13. Chakos M, Lieberman J, Hoffman E, Bradford D, Sheitman B. Effectiveness of second-generation antipsychotics in patient with treatment-resistant schizophrenia: a review and meta-analysis of randomized trials. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 518-526.
14. Henderson DC, Nguyen DD, Copeland PM, et al. Clozapine, diabetes mellitus, hyperlipidemia and cardiovascular risk and mortality: result of a 10-year naturalistic study. *J Clin Psychiatry* 2005; 66: 1116-1121
15. Buckley P, Bartell J, Donenbirth K, et al. Violence and schizophrenia: clozapine as a specific antiaggressive agent. *Bull Am Acad Psychiatry Law* 1995; 23: 607-611
16. Meltzer HY, Okayli G. Reduction of suicidality during clozapine treatment of neuroleptic-resistant schizophrenia: impact on risk-benefit assessment. *Am J Psychiatry* 1995; 152: 183-190
17. Walker AM, Lanza LL, Arellano F, et al. Mortality in current and former users of clozapine. *Epidemiology* 1997; 8: 671-677
18. Pickard D, Owen RR, Litman RE, et al. Clinical and biological response to clozapine in patients with schizophrenia: crossover comparison with fluphenazine. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49: 345-353
19. Lindenmayer JP; Grochowsky S, Mabugat L. Clozapine effects on positive and negative symptoms: a six month trial in treatment-refractory schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 1994; 14: 201-204
20. Hagger C, Buckley P, Kennnny JT, et al. Improvement in cognitive functions and psychiatric symptoms in treatment-refractory schizophrenic patients receiving clozapine. *Biol Psychiatry* 1993; 34: 702-712
21. McGurk SR. The effects of clozapine on cognitive functioning in schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 1999; 60 (suppl. 12): 24-29
22. Ranjan R, Meltzer HY. Acute and long term effectiveness of clozapine in treatment-resistant psychotic depression. *Biol Psychiatry* 1996; 40: 253-258
23. Tiihönen J, Wahlbeck K, Lönnqvist J, et al. Effectiveness of antipsychotic treatments in a nationwide cohort of patients in community care after first hospitalization due to schizophrenia and schizoaffective disorder: observational follow-up study. *BMJ*, doi:10.1136/bmj.38881.382755.2F (published 6 July 2006)
24. Alvir JM, Lieberman JA, Safferman AZ, et al. Clozapine induced-agranulocytosis: incidence and risk factor in the United States. *N Eng J Med* 1993; 329: 162-167
25. Santamaría Ruiz B. Programa de seguimiento de clozapina. Tesis doctoral 1999
26. Naber D, Holzbach R, Perro C, et al. Clinical management of clozapine patients in relation to efficacy and side effects. *Br J Psychiatry* 1992; 160 (suppl. 17): 54-59

Diseño y validación de un cuestionario para la evaluación del estado de la superación del profesional en los servicios farmacéuticos de Cuba

Rev. O.F.I.L. 2007, 17;4:21-26

MATEU LÓPEZ L*, GONZÁLEZ SAN MIGUEL HM**, SEDEÑO ARGILAGOS C***

*Master en Farmacia Clínica. Investigadora y Directora del Servicio de Información de Medicamentos

**Doctora en Ciencias. Profesora Titular

***Doctora en Ciencias. Profesora Consultante. (UH)

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

Resumen

En el presente trabajo se realiza el diseño y la validación de un cuestionario para evaluar el estado de la superación del profesional en los servicios farmacéuticos en Cuba. La validación se realizó mediante criterio de expertos, para lo cual se determinó el número óptimo de especialistas necesarios para integrar el panel, así como los criterios de inclusión en el grupo. La evaluación del cuestionario por parte de los expertos se realizó a través de los criterios de Moriyama. A partir de los criterios expresados por los expertos, se realizó un taller para analizar los resultados de la evaluación y finalmente se obtuvo un cuestionario que comprende 29 preguntas. El cuestionario fue aplicado a una muestra de 116 profesionales, quedando probada la efectividad de la información que puede ser obtenida y utilizada en la gestión de la formación de este sector asistencial.

Palabras clave: encuesta, expertos, instrumento, validación.

Correspondencia:
Dr. L. Mateu Lopez
Servicio de Información de Medicamentos
Instituto de Farmacia y Alimentos
Universidad de La Habana (Cuba)
e-mail: liliana@ifal.uh.cu

Design and validation of a questionnaire for the improvement level evaluation of the professional in Cuban pharmaceutical services

Summary

The present research contents the design and validation of a survey about the professional and educational level of the pharmaceutical services in Cuba. The validation was done considering the expert criteria; the optimal number of specialist and the inclusion criteria were determined. The evaluation of the survey was done by the experts taking account the Moriyama criteria. Considering the experts' opinions, a forum to analyze the results was done to create a final 29 questions survey. It was filled by a 116 professionals sample; it was concluded that the scientific information can be obtained and used in the pharmaceutical services sector.

Key Words: **survey, validation, expert, instrument.**

Introducción

La formación continua ha adquirido una enorme importancia en las nuevas concepciones de Gestión de Recursos Humanos, por lo que la Educación Posgraduada, alcanza una gran relevancia. Las demandas crecientes de calidad que se hacen a quienes desarrollan prácticas sanitarias de toda índole incluyendo, obviamente, a las prestaciones farmacéuticas conduce necesariamente a la actualización profesional como estrategia básica tendiente a mejorar la competencia de los profesionales y a favorecer el uso racional de los medicamentos (URM).

Se hace necesario determinar la existencia de posibles desajustes que indiquen la necesidad de desarrollar acciones formativas encaminadas a subsanar las carencias y potenciar los aspectos positivos a través de las que se sustentan las pertinentes habilidades, destrezas y actitudes necesarias para este tipo de profesional, así como las características de las actividades de formación. De esta forma, una vez detectada la necesidad se podrá diseñar e implementar los planes de formación más adecuados.

Es, por tanto, imprescindible contar con un instrumento validado que permita detectar la formación adquirida y las necesidades de formación

de los profesionales que laboran en los Servicios Farmacéuticos (SF) en Cuba. El objetivo del presente trabajo fue diseñar y validar un instrumento que permita determinar las necesidades de formación de los profesionales de los SF en Cuba.

Material y métodos

Diseño del instrumento

Se diseñó un cuestionario utilizando el método de Tormenta de Ideas el cual fue utilizado como instrumento de trabajo. Dicho cuestionario consta de tres partes fundamentales: información general sobre el profesional farmacéutico, formación de postgrado adquirida por este profesional en los últimos 5 años, así como intereses de superación del mismo. Una vez diseñado el cuestionario se realizó una validación del contenido a través de un panel de expertos.

Constitución del panel de expertos

Para constituir el panel de expertos se establecieron los criterios de inclusión, se calculó el número óptimo de expertos para realizar la validación y se determinó el coeficiente de competencia de los especialistas. Los criterios de inclusión fueron los siguientes:

1. Poseer el título de Master en Farmacia Clínica o el grado de Doctor en Ciencia.

2. Tener 10 años de experiencia o más en los servicios farmacéuticos o en el ejercicio de la docencia.

3. Obtener en un coeficiente de competencia entre 0.25 y 1 ($0.25 < k < 1$). (1)

Determinación del número óptimo de expertos

Se estimó la población de especialistas que pudieran actuar como expertos (N) a partir de los profesionales del sector académico y de los servicios farmacéuticos que cumplieran con los criterios 1 y 2 anteriormente expuestos; la población estimada fue en 18 especialistas. Para la determinación del número de expertos a constituir el panel, se fijaron los parámetros que se muestran en la tabla 1 y para el cálculo se empleó la siguiente expresión (2):

$n = \frac{N\left(\frac{i^2}{k} + N(p - p^2)\right)}{N(i^2/k) + p - p^2}$	<p>Donde:</p> <p>i es el nivel de precisión</p> <p>p es la proporción de error</p> <p>k es la constante de nivel de confianza</p>
---	---

El valor de los estadígrafos se muestra en la Tabla 1.

Evaluación de la competencia de los expertos

Se determinó la competencia de los expertos mediante el cálculo del coeficiente K, para el cual fue aplicada la siguiente fórmula (2):

Donde: K es el coeficiente de competencia; kc es el coeficiente de conocimiento o información que tiene el experto acerca del problema; ka es el coeficiente de argumentación o fundamentación de los criterios del experto.

El valor de kc se obtiene al procesar la planilla de autoevaluación en la cuál cada experto evalúa, en una escala de 1 a 10, su experticia en el campo donde se ubica el problema, en este caso, los servicios farmacéuticos. El valor ka se determina en la misma planilla a partir del grado de influencia que han tenido diferentes fuentes en el conocimiento de cada uno de los expertos, clasificándolas en Alto (A), Medio (M) y Bajo (B). De esta forma, si el coeficiente ka es 1.0, el grado de influencia de todas las fuentes es alto, si ka es 0.8, es un grado medio y si es igual a 0.5,

TABLA 1

Parámetros estadísticos para la determinación del número de expertos

Estadígrafo	Valor del estadígrafo
Nivel de Precisión (i)	0.05
Proporción de Error (p)	0.09
Constante de nivel de confianza (k)	6.656

se considera con grado bajo de influencia de las fuentes. El coeficiente de competencia se debe encontrar en el rango $0.25 \leq k < 1$. Las fuentes de argumentación y puntuación asignada aparecen en la Tabla 2 (1):

Criterios para la evaluación del cuestionario

La evaluación del contenido del cuestionario se realizó utilizando los Criterios de Moriyama. Cada pregunta fue evaluada por los expertos en una planilla a partir de los siguientes criterios (3,4,5,6):

–Razonable y comprensible. Se refiere a la comprensión de los diferentes ítems a evaluar con relación a la categoría que se pretende medir.

–Sensible a variaciones en el fenómeno que se mide. Si el ítems es capaz de discriminar entre diferentes grados de respuesta.

–Con suposiciones básicas justificables e intuitivamente razonables. Si justifica la inclusión del ítem en las pruebas.

–Con componentes claramente definidos. Si el ítem se expresa claramente.

Indicadores para la evaluación del cuestionario

Los expertos otorgaron evaluación de 0, 1 o 2 puntos según:

Valor 0: si el criterio no se cumple

Valor 1: si el criterio se cumple parcialmente

Valor 2: si el criterio se cumple totalmente

A partir de la evaluación realizada por los expertos se realizó el análisis de la concordancia en los criterios y se realizó la evaluación,

–Concordancia entre los expertos– se consideró que existía concordancia o acuerdo entre los expertos si coincidía la puntuación otorgada.

TABLA 2

Fuentes de argumentación para la determinación del parámetro ka

Fuentes de argumentación	Grado de influencia de cada una de las fuentes en sus criterios		
	A (alto)	M (medio)	B (bajo)
Análisis teóricos realizados por usted	0.3	0.2	0.1
Su experiencia obtenida	0.5	0.4	0.2
Revisión de trabajos de autores nacionales	0.05	0.05	0.05
Revisión de trabajos de autores extranjeros	0.05	0.05	0.05
Su propio conocimiento del estado del problema en el extranjero	0.05	0.05	0.05
Su intuición	0.05	0.05	0.05

Evaluación de los cuestionarios por el grupo de expertos

Los cuestionarios sometidos al análisis individual de los expertos y las opiniones expresadas por cada especialista fueron procesados a través de la determinación de porcentajes. Las preguntas que obtuvieron un porcentaje de concordancia entre los expertos mayor o igual a 80% no sufrieron modificaciones, mientras que las que obtuvieron un porcentaje de concordancia entre los expertos inferiores al 80%, fueron modificadas. Este análisis se realizó para cada uno de los criterios tomados como referencia.

Taller de expertos

Se realizó un taller de expertos para analizar todos los aspectos evaluados de forma independiente por cada especialista. Se plantearon todas las preguntas y criterios en los que se encontró concordancia entre los expertos, así como aquellos que debían ser sometidos a modificaciones por haber alcanzado porcentajes inferiores al 80%. Todas las consideraciones sobre los criterios de los expertos fueron sometidos a debate mediante tormenta de ideas. Como resultado del debate quedó establecido el formato de cuestionario final. Las inclusiones al cuestionario inicial surgidas del debate, fueron elaboradas por el equipo de trabajo y se realizó la consulta con los expertos por vía electrónica y/o personal, para considerar la redacción e intención de la pregunta según los criterios previamente establecidos.

Resultados y discusión

Análisis de la estructura de cuestionario: El cuestionario se confeccionó a partir de los criterios de los integrantes del equipo de investigación empleando la técnica de tormenta de ideas. De esta forma, se consideraron las siguientes partes.

a) Información general sobre el profesional

Se consideró necesario conocer las características generales de la muestra con relación a la composición por sexos, edades, años de graduados, experiencia profesional y actividad que realiza en los SF. La composición por edades y sexo permite evaluar factores motivacionales de los participantes de acuerdo a estos grupos. Aunque se preveía que en la muestra existiera una mayor composición femenina de los graduados de las Ciencias Farmacéuticas, dada por la propia composición entre los estudiantes de esta carrera, hasta el presente, no se disponía de estudios de proporción por género de los profesionales farmacéuticos en el sector de los SF.

b) Formación de postgrado recibida en los últimos 5 años

Debido a los continuos avances en el campo de la atención farmacéutica y los que se han producido en los SF, se consideró la conveniencia de evaluar la actualidad de los conocimientos de los profesionales que laboran en esas áreas. Se estableció

un período de 5 años, hasta la fecha de aplicación del cuestionario, como etapa de actualidad en los conocimientos adquiridos por el personal de los SF, por abarcar una etapa en la que se han introducido conceptos novedosos a nivel mundial y nuevas formas de trabajo dentro de los SF en Cuba.

Sin dudas, la motivación constituye un factor determinante para llevar adelante la superación de cada individuo, pero se requiere información sobre la disponibilidad de cursos, formas de acceso, acreditación, así como una planificación en la actividad de superación que llegue a todos los profesionales de esta actividad. Por tal motivo se decidió incluir en el cuestionario elementos que permitieran evaluar el modo de acceso a la superación por parte de los profesionales de los SF.

Se tomaron como referencia para la elaboración del cuestionario los cursos de superación que en este período de 5 años se han ofrecido en el Instituto de Farmacia y Alimentos de la Universidad de La Habana. Se agruparon los cursos teniendo en cuenta dos grandes sectores: la formación en el campo de la especialidad y la formación en gestión.

c) Intereses de superación

Para poder establecer una estrategia dirigida a la superación del personal de los SF se requiere conocer sus demandas, intereses, motivaciones. La estrategia no puede contemplar solo estos elementos. La determinación de intereses constituye uno de los elementos a considerar en la proposición de la estrategia de superación que sirva a los órganos de dirección y constituye una guía esencial para los centros de enseñanza superior afines a esta especialidad.

Caracterización del Grupo de Expertos

El grado de experticia de los especialistas participantes en la evaluación de los cuestionarios influye decisivamente en la exactitud y fiabilidad de los criterios que ellos ofrezcan. Para lograr una selección que responda a los intereses del trabajo es necesario considerar la calificación técnica de los especialistas y los conocimientos específicos sobre el objeto en estudio, entre otros factores.

Se consideró en la "población de expertos" a los profesionales que reúnen algunos de los requisitos relacionados con la calificación, tiempo de trabajo en el sector o vinculados de algún modo a esa área, así como docentes de nivel universitario ligados a la formación posgraduada y la inves-

tigación relacionada con la actividad.

Para establecer la población de expertos disponibles, fueron considerados los integrantes del Claustro de Maestría en Farmacia Clínica y Doctorado en Ciencias Farmacéuticas del Instituto de Farmacia y Alimentos, por poseer una formación científica académica caracterizada por títulos de Master en Ciencias o Doctores en Ciencia. Estos profesores, por su experiencia investigativa y académica, tienen la posibilidad de evaluar los proyectos formulados en este campo del conocimiento. El claustro de la Maestría, está integrado por 11 especialistas en la temática objeto del presente estudio.

También se consideró parte de la población de expertos a los profesores de centros universitarios con carrera de Ciencias Farmacéuticas, vinculados a la docencia e investigación en el área de los servicios farmacéuticos con título de Master o grado de Doctor en Ciencias.

En el caso de los profesionales de los servicios farmacéuticos con más de 10 años de ejercicio en esa actividad, desarrollando funciones directivas y de formación de profesionales, se consideró necesario que hubieran alcanzado, como mínimo, el título de Master en Ciencias, como muestra de su propia superación. Como condición adicional, la inclusión en la población de expertos, se limitó a los profesionales de Ciudad de La Habana que cumplieran los requisitos anteriores, considerando solamente elementos que facilitarían el desarrollo del trabajo en la fase de diseño y validación. Se determinó que 10 miembros de toda la población debían integrar el grupo de expertos que participaría en la validación de los cuestionarios, lo cual constituye el 56% del total. La selección de los participantes en la validación fue realizada de forma aleatoria, en cada uno de los grupos descritos en la Tabla 3. Una vez establecida la cantidad que debía constituir el Grupo, se procedió a la evaluación de los expertos con los que se realizaría la validación del cuestionario.

Dentro de los diferentes procedimientos que se reportan para objetivar la selección de expertos, en el presente trabajo se empleó el procedimiento de autoevaluación (Tabla 3). Se calculó el coeficiente de competencia K para cada uno de los expertos. El coeficiente de competencia en todos los casos estuvo comprendido en el rango establecido, o sea entre 0.25 y 1, lo cual permitió que todos los especialistas evaluados integraran el Grupo de Expertos (1).

TABLA 3
Coefficientes de Competencia de los Expertos

Expertos	K	Expertos	K
Experto # 1	0.70	Experto # 6	0.90
Experto # 2	0.85	Experto # 7	0.90
Experto # 3	0.85	Experto # 8	1.00
Experto # 4	0.80	Experto # 9	0.85
Experto # 5	0.80	Experto # 10	0.85

K: Coeficiente de competencia

Validación y aplicación del cuestionario

A los integrantes del grupo de expertos se les circuló el cuestionario, solicitando la evaluación mediante los criterios de Moriyama. En la mayor parte de las preguntas incluidas en el cuestionario, se observó coincidencia entre los criterios manifestados por los expertos, siendo favorables las opiniones con relación a la estructura y aspectos incluidos.

A partir de los criterios expresados por los expertos, se apreció la necesidad de realizar modificaciones en 5 de las preguntas formuladas en el cuestionario inicial, por tener menos del 80% de acuerdo entre los expertos en el criterio "con componentes claramente definido", lo que indica deficiencias en la formulación de las preguntas.

Para continuar el proceso de validación del cuestionario, se procedió a realizar el Taller de Expertos basado, fundamentalmente, en las preguntas en las que no existió acuerdo en la primera evaluación realizada.

En el Taller de Expertos se presentó un cuestionario modificado según los criterios expresados por los expertos. Para completar la validación del cuestionario a través del criterio de los expertos, el nuevo cuestionario surgido de las propuestas y debates del Taller fue sometido a una segunda evaluación mediante consultas por vía electrónica. Esta segunda consulta se caracterizó por la concordancia total entre los expertos, por lo que no fue requerido un segundo taller.

Aplicación preliminar del cuestionario

Como parte del proceso de validación, el cuestionario fue aplicado a una muestra de 116 profesionales, de los servicios farmacéuticos

comunitarios, hospitalarios y de la Dirección Provincial y Nacional de Farmacia. Dentro de los principales resultados obtenidos se encuentran: poca superación adquirida y bajos intereses de superación por parte de los profesionales farmacéuticos encuestados, así como bajo desarrollo de investigaciones, las cuales en el caso de que se desarrollaran, el mayor porcentaje correspondió a investigaciones en su centro.

Conclusiones

Contar con un cuestionario validado permitió realizar el estudio del estado de la superación de los profesionales y sus intereses hacia la misma, obteniendo resultados de alta confiabilidad aunque para fortalecer su validación, es necesario que sea aplicado a una muestra mayor. Partiendo de estos resultados, se realizó el diseño de una propuesta de estrategia de intervención en el posgrado que permite la implementación de cursos en aquellas temáticas en las cuales los profesionales no han recibido suficiente formación y que resultan de gran importancia para el correcto desempeño de sus funciones dentro de los Servicios Farmacéuticos.

Bibliografía

1. Zumbado H. Modelo didáctico de un libro de texto en formato electrónico para la asignatura Análisis Químico de los Alimentos I en la carrera de Ciencias Alimentarias. Tesis presentada en opción al grado de Doctor en Ciencias Pedagógicas. Universidad de La Habana 2004.
2. Febles A. Un modelo de referencia para la gestión de configuración en la PYME de Software. Tesis presentada en opción al grado de Doctor en Ciencias Técnicas. Instituto Superior Politécnico "José Antonio Echeverría" 2003.
3. Moriyama I. Indicators of social change. Problems in the measurements of health status. New York: Russell Sage Foundation; 1968:593.
4. Herrera P, I. González & S. Soler. Rev. Cubana de Medicina General Integral. 2002;18(2)
5. Sanabria G., & Benavides M Rev. Cubana Salud Pública. 2001;29(2):139-46
6. Alonso R., Bayarre H. & Artilés L. Rev. Cubana Salud Pública 2004; 30(2).

Percepción de los pacientes sobre la indicación farmacéutica, los farmacéuticos y las farmacias comunitarias en siete farmacias aleatorizadas en Sevilla capital

Rev. O.F.I.L. 2007, 18;1:27-36

FERRER-LÓPEZ I*, MACHUCA M**, BAENA MI*, MURILLO L**, FAUS MJ*, MARTÍNEZ-MARTÍNEZ F*

*Grupo de Investigación en Atención Farmacéutica (CTS-131)
Universidad de Granada (España)

**Grupo de Investigación en Farmacoterapia y Atención Farmacéutica (CTS-528).
Universidad de Sevilla (España)

Resumen

Objetivos. Valorar la percepción de los pacientes, sobre la Indicación Farmacéutica, el farmacéutico que le atiende y la farmacia a la que se dirigieron. Describir sus opiniones de mejora sobre la misma. **Diseño.** Estudio multicéntrico cuasiexperimental, post-test sin grupo control con entrevistador externo. **Métodos:** 7 farmacias aleatorizadas de Sevilla capital durante los meses octubre-noviembre del 2004. **Participantes:** 107 pacientes que solicitan al farmacéutico una recomendación de medicamento para tratar un problema de salud. **Intervención:** Indicación farmacéutica. **Mediciones principales:** Percepción sobre la indicación farmacéutica (autopercepción de salud y satisfacción), sobre el farmacéutico (calidad de la información, confianza y amabilidad prestada) y sobre la farmacia (accesibilidad y satisfacción). **Resultados:** La percepción sobre la indicación farmacéutica obtuvo una media de 9,42 (S:0,784); sobre el farmacéutico fue elevada 9,6 (S:0,649), tanto a nivel de calidad de información 9,6 (S:0,70), como en confianza generada 9,6 (S:0,787) y amabilidad prestada 9,8 (S:0,453). A medida que se considera suficiente la información recibida y cuanto mayor sea el cumplimiento de las indicaciones, aumenta la percepción de mejoría del paciente. ($p < 0,05$).

Correspondencia:

Dra: Ingrid Ferrer López

Servicio de Farmacia

Antiguo Hospital Militar

Adv. de Jerez s/n

41013 Sevilla

e-mail: ingridferrer@redfarma.org

La farmacia obtuvo 9,3 (S:1,185), considerándola muy accesible 9,3 (S:0,8289), y un lugar donde se respeta su intimidad 9,3 (S:1,552). La probabilidad de elegir a la farmacia como la mejor aumenta, cuanto mayor sea la amabilidad del farmacéutico, la accesibilidad de la farmacia, y si el paciente es habitual ($p < 0,05$). Conclusiones: La percepción sobre la indicación farmacéutica, el farmacéutico y la farmacia que le atendió han resultado óptimos. Aunque no se perciben los servicios de Atención Farmacéutica como posibilidades de mejora.

Palabras clave: Percepción del paciente, Indicación farmacéutica, Calidad, Farmacia comunitaria.

Fuente de financiación: Beca de la Cátedra Sandoz-Universidad de Granada. Docencia e investigación en Atención Farmacéutica.

Patient perception about pharmaceutical counselling, pharmacists and community pharmacies in seven randomized pharmacies of Sevilla city

Summary

Objectives. To evaluate the perception of the patients about the pharmaceutical counselling, the pharmacist attending to them and the pharmacy they visited. To describe their opinions of it. **Design.** Multicentric quasi-experimental, post-test without control group study, with external interviewer. **Methods:** 7 randomized pharmacies of Sevilla city along October-November 2004. **Participants:** 107 patients asking the pharmacist for counselling on drugs to treat a health problem. **Intervention:** Pharmaceutical indication. **Main measurements:** Perception on pharmaceutical counselling (self-perception about health and satisfaction), about the pharmacist (information quality, confidence and kindness) and about the pharmacy (accessibility and satisfaction). **Results:** The perception on the pharmaceutical counselling reached a mean value of 9.42 (S:0.784); it was higher on the pharmacist: 9.6 (S:0.649), both in terms of the quality of information: 9.6 (S:0.70) and in confidence generated: 9.6 (S:0.787) and in shown kindness: 9.8 (S:0.453). As the received information is considered sufficient and the greater the compliance of the suggestions, the perception of improvement of the patient increases ($p < 0.05$). The pharmacy obtained 9.3 (S:1.185), considering it very accessible: 9.3 (S:0.8289), and a place where the privacy is respected: 9.3 (S:1.552). The probability of choosing a pharmacy as the best one increases the greater the kindness of the pharmacist, the accessibility of the pharmacy and if the patient comes commonly ($p < 0.05$). **Conclusions:** The perception on the pharmaceutical counselling, the pharmacist and the visited pharmacy was optimum. Although the services of Pharmaceutical Care are not perceived as potential improvements.

Key Words: Patient perception, Pharmaceutical counselling, Quality, Community pharmacy.

Introducción

El proceso de indicación farmacéutica es requerido por muchas personas, tanto las que consultan al médico como aquéllas que nunca lo hacen. Se recurre al farmacéutico por razones de confianza personal, de competencia profesional, una mayor accesibilidad de las farmacias (1), así como la gratuidad de la atención farmacéutica. Es un recurso solicitado por todas las clases sociales y pudiera estar generado en parte, por la incapacidad de tiempo para asistir al médico (2), convirtiéndose la farmacia en un lugar factible para encontrar asesoramiento sanitario. El estudio de Domínguez- Castro et al (3), profundiza sobre los motivos por los que los pacientes acuden a la farmacia concluyendo, que un 25,7% se debe a la confianza que tienen en el farmacéutico, el 21,3% por las dificultades de comunicación con el médico, y el 19,3% por un ahorro de tiempo.

Ante la consulta de un paciente, es necesario por parte del farmacéutico:

- Una correcta evaluación de signos y síntomas que refiere el paciente, para su derivación o no, al médico.
- Hacer una selección adecuada del medicamento que no requiera receta médica, así como la determinación de dosis y pautas de administración individualizadas.
- Mediante una buena comunicación, adaptada al nivel de educación y de conocimientos de la población a la que va dirigida (4,5) se debe de informar sobre las instrucciones necesarias para obtener la mayor eficacia y seguridad de la farmacoterapia (6), evitando así, la mayor parte de los riesgos asociados de su uso (7-9).
- Comprobar los resultados mediante el seguimiento de la indicación farmacéutica (10).

Una asistencia profesional requiere de conocimientos científicos (aplicación de los conocimientos técnicos y capacidad de resolver los problemas), capacidad de interrelacionarse con los pacientes (comportamiento respecto a los aspectos afectivos de la relación), amabilidad y una buena comunicación, sin olvidar un ambiente adecuado.

Conocer y medir estos factores, es funda-

mental para profundizar en la satisfacción sobre los servicios sanitarios que se prestan en la farmacia.

La satisfacción es un instrumento útil de comunicación con los pacientes, constatándose (11-13) que la influencia de la información a la hora de involucrar a los pacientes en la toma de decisiones sobre su salud, mejora el cumplimiento del tratamiento y a su vez los resultados a nivel clínico. Se debe gestionar como un indicador de la calidad sanitaria (14-19) por tanto, la escala propuesta por Varela y cols (20-21) podría ser aplicada a servicios sanitarios prestados en farmacia comunitaria. La valoración del proceso ¿Qué me da para...? ha de realizarse tanto en el resultado clínico de la indicación, como en la capacidad de satisfacer las necesidades del paciente.

La evaluación de los servicios sanitarios y la valoración del usuario, resulta de capital importancia, pues proporciona información sobre la consecución del farmacéutico en el cumplimiento de las expectativas del paciente.

Objetivos

1. Valorar la percepción que tienen los pacientes sobre la indicación farmacéutica que solicitan, el farmacéutico que les atiende y sobre la farmacia.
2. Describir las opiniones de mejora de la farmacia por parte de los pacientes.

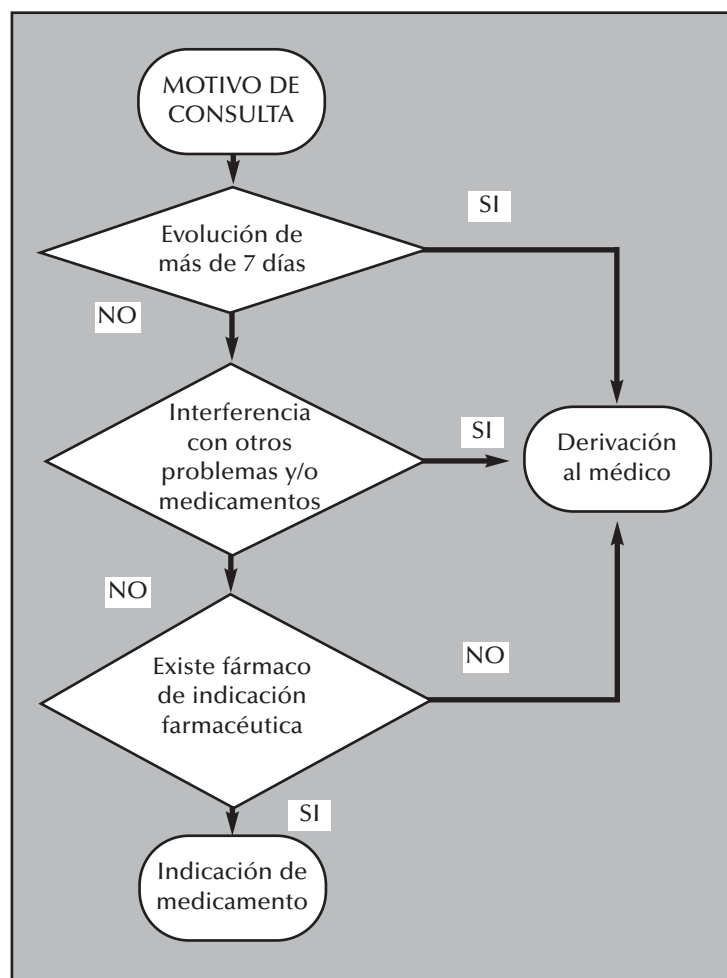
Material y métodos

Estudio multicéntrico cuasiexperimental, pos-test por un entrevistador externo, en 7 farmacias elegidas por muestreo aleatorio estratificado, entre la totalidad de farmacias de Sevilla capital, dividiendo la ciudad en dos estratos, en base al poder adquisitivo alto y bajo en función del valor por metro cuadrado de vivienda establecido en el catastro municipal.

La muestra de 107 pacientes, se recogió durante octubre y noviembre del 2004, un día de cada semana del estudio, coincidiendo con el horario de consulta en atención primaria, y según el orden de petición al acudir a la farmacia, solicitando la recomendación de un fármaco para tratar un problema de salud. Los criterios de exclusión fueron personas que

ANEXO I

Flujograma de actuación



acudían con receta, personas que solicitaban una consulta referente a un tercero, edad inferior a 14 años e incapacidad para responder al cuestionario, debido a una minusvalía psíquica o por no manejo del castellano.

Tras una semana de llevar a cabo el protocolo de actuación (Anexo 1) diseñado y pilotado para tal fin, un entrevistador externo al estudio, sin relación alguna con el ámbito de la farmacia, complementaba el cuestionario con una entrevista telefónica al paciente (Anexo 2), valorando su percepción sobre la indicación, teniendo en cuenta las siguientes variables principales de resultado:

Sobre el servicio (autopercepción del estado de salud y satisfacción con el servicio).

En cuanto al farmacéutico que le atendió, se investigó sobre el nivel de calidad de la información suministrada (información sufi-

ciente, entendimiento y preparación del farmacéutico), y el nivel de confianza generado (amabilidad de la escucha, trato y tiempo dedicado).

De farmacia se indagó sobre el nivel de accesibilidad (tiempo de espera, estado de las instalaciones y el horario de atención) y la satisfacción en general (intimidación, comparación con otras y si, la recomendaría).

Para el análisis estadístico se utilizaron frecuencias y porcentajes para la descripción de variables cualitativas, y media, desviación típica (S), mínimo y máximo para las variables cuantitativas. También se realizó una regresión logística binaria y regresión lineal para los análisis bivariate y multivariante. El programa estadístico utilizado fue el SSPS.

Resultados

De los 107 pacientes solo completaron el estudio 97 (en 6 casos los números de teléfonos fueron erróneos, dos personas no quisieron contestar, una tercera a la cual fue imposible localizar y la cuarta contestó pero con un amplio porcentaje de no sabe no contesta).

Los que más consultaron fueron jóvenes con una media de 43 años, 63,8% mujeres, con estudios primarios y secundarios, sin patologías ni tratamientos concomitantes y que mayoritariamente (57,5%) consultaban por afecciones respiratorias. La percepción de la salud fue alta, otorgando al servicio una media de 9,42 (S: 0,784).

En cuanto a la autopercepción del estado de salud que presentaba, el 72% de los pacientes consideraba que su estado de salud era bueno (Tabla 1). Si comparamos la autopercepción del estado de salud entre los mayores y menores de 50 años observamos (Tabla 2), que el 21,2% de los menores de 50 años se sentía mal o regular mientras que este porcentaje era del 56,3% en los mayores de 50 años. El comportamiento de la variable edad fue diferente con significación estadística.

Sobre la percepción de mejoría (Tabla 3), a

ANEXO 2

Cuestionario de satisfacción y autopercepción del estado de salud

Respecto a su estado de salud, ¿Cómo se ha sentido en el último mes?												
Muy mal____ Mal.____ Regular____ Bueno____ Muy bueno____ NC____												
P.1.-¿Cómo valora el tiempo que tuvo que esperar?												
Tardaron mucho	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Tardaron muy poco
NS/NC____¿POR QUÉ? / (Observaciones)												
P.2.- ¿Cómo de cómodas y agradables le parecieron las instalaciones de la farmacia?												
Nada cómodas	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Muy cómodas
NS/NC____¿POR QUÉ? / (Observaciones)												
P.3.- ¿Le parecieron adecuados los horarios de atención de la farmacia?												
Nada adecuados	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Muy adecuados
NS/NC____¿POR QUÉ? / (Observaciones)												
P.4.- ¿La información que le dio el farmacéutico le pareció suficiente?												
Insuficiente	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Suficiente
NS/NC____¿POR QUÉ? / (Observaciones)												
P.5.- ¿Cómo entendió la información que le dio el farmacéutico sobre el motivo de su consulta?												
Muy mal	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Muy bien
NS/NC____No le dieron ¿POR QUÉ? / (Observaciones)												
P.6.- Cómo de preparado piensa que está el farmacéutico. Con una escala de 0-10 (siendo 0 nada preparado y 10 muy preparado)												
Nada preparados	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Muy preparados
NS/NC____¿POR QUÉ? / (Observaciones)												
P.7.- ¿Tuvo confianza en el farmacéutico que le atendió?												
Ninguna confianza	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Mucha confianza
NS/NC____¿POR QUÉ? / (Observaciones)												
P.8.- ¿Estuvo dispuesto el farmacéutico a escucharle cuando lo necesitó?												
Nada dispuesto	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Muy dispuesto
NS/NC____¿POR QUÉ? / (Observaciones)												

ANEXO 2 (cont.)

Cuestionario de satisfacción y autopercepción del estado de salud

P.9.- En una escala de 0-10 (siendo 0 nada amable y 10 muy amable) como valora la amabilidad en el trato del farmacéutico que le ha atendido en la farmacia:												
Nada amable	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Muy amable
NS/NC___¿POR QUÉ? / (Observaciones)												
P.10.- ¿El tiempo que le dedico el farmacéutico en la consulta fue el adecuado?												
Nada cómodas	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Muy cómodas
NS/NC___¿POR QUÉ? / (Observaciones)												
P.3.- ¿Le parecieron adecuados los horarios de atención de la farmacia?												
Nada adecuados	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Muy adecuados
NS/NC___¿POR QUÉ? / (Observaciones)												
P.11.- ¿Considera que se ha respetado su intimidad en la farmacia?												
Insuficiente	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Suficiente
NS/NC___¿POR QUÉ? / (Observaciones)												
P.12.-La farmacia en comparación con otras ¿Cómo crees que es?												
Mejor___ Igual___ Peor___ No conozco otras___ NS___ NC___												
P.13.- ¿Se lo recomendaría a un familiar o amigo?												
Sí___ NO___ NS___ NC___												
P.14.- ¿Cómo se encuentra usted de satisfecho/a con el servicio que recibió en la farmacia?												
Nada satisfecho	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Muy satisfecho
NS/NC___¿POR QUÉ? / (Observaciones)												
P.15.- ¿Qué es lo primero que mejoraría del servicio?												

medida que se consideraba suficiente la información recibida $p: 0,039$ y cuanto mayor era el cumplimiento de las indicaciones $p: 0,019$, aumentaba la percepción de mejoría.

Al valorar la percepción que tenían los pacientes sobre el farmacéutico que les atendió (Tabla 4), se obtuvo un índice de 9,63(S: 0,649). La farmacia (Tabla 5) obtuvo una puntuación de 9,33 (S: 1,185) y al compararla con otras, el 53,6% de los pacientes habituales pensaron

que la farmacia que suelen utilizar es mejor que cualquier otra conocida, frente al 43,5% de los pacientes que eligen una de paso.

La probabilidad de elegir a la farmacia como la mejor, fue más alta si el cliente era habitual que si era de paso ($p < 0,05$).

En relación con la comparación entre farmacias (Tabla 6) se puede llegar a afirmar que: la probabilidad de elegir a la farmacia como la mejor aumenta, cuanto mayor sea la amabili-

dad del farmacéutico, la accesibilidad de la farmacia, y el paciente sea habitual.

El 66,7% de los pacientes contestaron, que no cambiaría nada de la farmacia en la que fueron atendidos, algunos puntualizaron que el personal no cambiase tan frecuentemente, que mejorase el horario de atención al público y las medidas de seguridad así como un aumento sobre la información de genéricos.

Discusión

La percepción del estado de salud obtiene resultado más favorable que la media nacional, diferencia que quizás pudiera estar influenciada por ser pacientes en su mayoría sanos y sin polimediar.

La opinión sobre la farmacia española recogida en el estudio realizado por Sigma Dos (22,23), refleja una valoración global positiva, respecto del servicio que se le presta. Hecho también constatado en países de nuestro entorno, como es el caso de Portugal (24).

El valor de la escucha en sí mismo que manifiestan los pacientes necesitar, nos remite a una demanda implícita de dotar de un carácter terapéutico a la comunicación paciente-farmacéutico, los pacientes más informados son aquellos que desean participar más activamente en la toma de decisiones, influyendo finalmente sobre su salud (25).

En investigaciones realizadas para conocer las opiniones de pacientes y profesionales sobre la práctica clínica, la escucha aparece como el aspecto más valorado junto con el tiempo de atención.

Al saber que los motivos de consulta desaparecen con o sin la utilización de fármacos y que son autolimitados en el tiempo, el hecho de que la percepción de la mejoría se relacione con la preparación e información (26-28) hace pensar que la intervención

TABLA 1
Autopercepción del estado de salud

Autopercepción del estado de salud		
	Frecuencia	Porcentaje
Malo	1	1,1
Regular	20	21,1
Bueno	68	71,6
Muy bueno	6	6,3
Total	95	100,0

TABLA 2
Autopercepción del estado de salud

Autopercepción del estado de salud	Porcentaje acumulado ≤ 50 años	Porcentaje acumulado > 50 años
Mal	0%	6,3%
Regular	21,2%	56,3%
Bien	94,2%	100%
Muy bien	100%	100%

TABLA 3
Variables de las que puede depender la mejoría

Variables independientes	Var. Dependiente: Mejoría	
	Coeficientes estandarizados	Significación
“¿Le pareció suficiente la información que le dio el farmacéutico? (0=Insuficiente, 10=Suficiente)”	0,289	0,039
“¿Siguió las indicaciones que le hizo el farmacéutico?” (0=Insuficiente, 10=Suficiente)”	0,203	0,019

TABLA 4
Percepción sobre el farmacéutico

Percepción	N	Media	Mínimo	Máximo	Desv. típ.
¿Le pareció suficiente la información que le dio el farmacéutico?	97	9,4	0	10	1,226
¿Cómo entendió la información que le dio el farmacéutico?	97	9,6	8	10	0,646
¿Cómo de preparado piensa que está el farmacéutico?	96	9,5	7	10	0,752
1. Calidad de la información	97	9,6	6,7	10	0,7098
2. Nivel de confianza	97	9,6	6	10	0,787
Disponibilidad del farmacéutico	97	9,8	7	10	0,538
El trato del farmacéutico	97	9,8	8	10	0,482
Tiempo dedicado por el farmacéutico a su atención	97	9,7	7	10	0,566
3. Amabilidad del farmacéutico	97	9,8	8	10	0,453
Total	96	9,6	6	10	0,649

TABLA 5
Percepción sobre la farmacia

Percepción	N	Media	Mínimo	Máximo	Desv. típ.
1. Accesibilidad de la farmacia	96	9,3	6,3	10,0	0,8289
Tiempo de espera	96	9,5	5	10	0,805
Instalaciones	95	9,2	2	10	1,296
Horarios	76	9,4	6	10	0,953
2. Respeto a su intimidad	75	9,3	0	10	1,552
Total:	75	9,3	0	10	1,185

del farmacéutico, aumenta la percepción del paciente sobre su salud. El estrés o miedo a sentirse enfermo, hace disminuir su capacidad de entendimiento, por lo que hay que saber escucharles, transmitirles la información sobre lo que les ocurre y de cómo mejorar la enfermedad o incluso aceptarla.

Para algunos pacientes, un buen farmacéutico puede ser aquel que siempre le atiende correcta y rápidamente (28), mientras que para otros será aquel que le preste un trato especial (1). Ambos aspectos son importantes según, lo que precisen en cada momento, pero no hay que olvidar que son personas enfermas y que

lo que necesitan son servicios que mejoren su salud.

Necesitamos farmacéuticos asistenciales, que transmitan y evalúen la información de manera activa y no sólo esporádicamente y de modo pasivo sin implicación en los resultados.

Es importante destacar los aspectos a mejorar que comentan los pacientes (29), centrados en mejoras de la farmacia o del farmacéutico y no en los servicios de atención farmacéutica que se les podían ofertar, quizás porque los desconocen. La indicación medida en este estudio como en otros, obtiene resultados muy favorables hacia la atención al paciente.

Pero realmente los servicios cognitivos. ¿Se los ofrecemos a cada persona que entran en las farmacias españolas? ¿Realmente saben los pacientes, todo lo que podrían demandar y no siempre se los ofrecemos?

Se debería aumentar en las farmacias las actividades que influyen sobre la salud de los pacientes, evaluación el impacto de las intervenciones como medida de mejora continua y al mismo tiempo investigando si los pacientes demandan otro tipo de actividades y si conocen los servicios que podríamos aportarles.

Conclusiones

La percepción obtenida en indicación farmacéutica es óptima, puntualizando, el alto grado de confianza que tienen los pacientes en el farmacéutico para plantearle sus problemas de salud y seguir sus indicaciones, que hacen mejorar su autopercepción de la salud.

No se mencionan los servicios de Atención Farmacéutica como posibilidades de mejora.

Agradecimientos: *A la Cátedra Sandoz de Granada por su beca de investigación y a Cecofar por el apoyo logístico.*

A todos los farmacéuticos y adjuntos de las farmacias: Farmacia Amalia Morente Delgado, Cristina García Ayuso, Diego Cabezas Maldonado, Encarnación Melero Alarcón, Evaristo Rubio Sánchez, Joaquín Herrera Dávila y José

TABLA 6

Variables de elección de una farmacia

	Var. Dependiente: Elección de la farmacia como mejor	
Variables independientes Nivel de satisfacción	O.R.	Significación
Calidad de la información	0,924	0,900
Confianza	0,702	0,480
Amabilidad del farmacéutico	4,352	0,087
Accesibilidad de la farmacia	2,859	0,018
Paciente Habitual	3,128	0,068

Antonio Nieto Maestre. Sin olvidar a los pacientes que se dejaron aconsejar y a los investigadores referenciados que sirvieron de apoyo e inspiración.

Bibliografía

1. Ferrando W. Uso de los servicios de una farmacia comunitaria en la población de la Vila Joiosa. Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2005; 2: 44-54.
2. Huw D, Thomas V, Noyce PR. The interface between self medication and the NHS. BMJ 1996; 312. 688-691.
3. Domínguez- Castro A, Regidor E, Gallardo C. Aspectos relacionados con la demanda de información sanitaria en las oficinas de farmacia. Pharm Care Esp 1999; 1:335-342.
4. Cranz H. Over the counter drugs. The issues. Drugs sal 1990; 5 (suppl): 120-125.
5. Hoog S. Self medication market a literatura study. J Soc Adm pharm 1992; 9(3)123-137.
6. Ferrer-López I, Murillo MD, Machuca M. Determinación del grado de conocimiento y correcta utilización sobre anticonceptivos orales en farmacia comunitaria. Seguir Farmacoter 2003; 1(3): 136-138.
7. Mant et al. Over the counter self medication. Drugs aging 1992; 2(4): 257-251.

8. Lunde I. Self-care: what is it? *J Soc Adm pharm* 1990; 7 (4):150-155.
9. Kennedy JG. Over the counter drugs (editorial). *BMJ* 1996; 312:593-4.
10. Machuca M, Oñate MB, Romero-Barba L, Gutiérrez-Aranda L, Machuca MP. Propuesta de modelo de actuación en consulta o indicación farmacéutica adaptado al consenso español en atención farmacéutica. *Seguim Farmacoter* 2003; 1(3):141-146.
11. Pasco GC. Patient satisfaction in primary health care: a literature review and analysis. *Eval Program Plan* 1983; 6: 185-210
12. Pascoe, G. Patient satisfaction in primary health care: a literatura review and analysis. En: Attkisson, C. y Pascoe, G. (Eds.). *Patient satisfaction in health and mental services. Evaluation and program (1983). planning*, 6, 185-210.
13. Ibern P. La mesura de la satisfacció en els serveis sanitaris. *Gaceta Sanitaria* 1992; 6: 176-185.
14. Hulka BS, Zyzansrey SJ, Caser JC, Thomson SJ. Scale for the measurement of attitudes toward physicians and primary health care. *Med Care* 1970; 8: 429.
15. Hulka BS, Zyzansrey SJ. Validation of a patient satisfaction scale. *Theory methods and practice. Med Care* 1982, 20, 649-653.
16. Ware JE, Hays RD. Methods for measuring patient satisfaction with specific medial encounters. *Med Care* 1988, 26. 393-402.
17. Benavides FG, Nolasco A, Jiménez L, González C, López JM, Pérez E, Bolumar F. Aplicación y validez de un cuestionario para medir la satisfacción de usuarios de un centro de salud. *Atención Primaria* 1987; 4: 91-95.
18. Delgado A, López LA, Luna DJ. La satisfacción de los usuarios con los modelos de Atención Primaria vigentes en Andalucía. *Gaceta Sanitaria* 1992, 7: 32-40.
19. García-Delgado A, Machuca M, Murillo MD, de la Matta MJ, Martín MJ. Percepción de la labor asistencial del farmacéutico comunitario por los pacientes incluidos en un programa de seguimiento farmacoterapéutico. *Seguim Farmacoter* 2003; 1(2): 38-42.
20. Varela, J. y Galego, P. Bases para a mellora continua da cávida de dos servicios de saúde. Santiago: Xunta de Galicia (2001).
21. Varela, E., Picón, E., Rial, A. y García, A. Evaluación de la satisfacción del consumidor mediante el análisis de importancia-valoración (importanceperformance analysis). Una aplicación a la evaluación de destinos turísticos. II Congreso Galego da Calidad. Santiago, 2-3 de abril de 2001.
22. Domínguez A, Regidor E, Gallardo C. Aspectos relacionados con la demanda de información sanitaria en las oficinas de farmacia. *Pharm Care Esp* 1999; 1:335-342.
23. Rodríguez MC, Escarcena VE, Martín MJ. Actuación del farmacéutico comunitario ante el paciente automedicado. *FAP* 2006; 4(3): 79.
24. Nunes B, Baptista I, Contreiras T, Falcao JM. Estudio nacional de Satisfação dos Utentes com as Farmaciás. Ed. Centro de Estudos de farmacoepidemiologia da Associação Nacional das Farmacias. CEFAR-ANF; 2001.
25. García-Delgado A, Machuca M, Murillo MD, de la Matta MJ, Martín MJ. Percepción de la labor asistencial del farmacéutico comunitario por los pacientes incluidos en un programa de seguimiento farmacoterapéutico. *Seguim Farmacoter* 2003; 1(2): 38-42.
26. Machuca M. Comunicación farmacéutico-paciente-médico. En: Curso de postgrado de introducción práctica a la Atención Farmacéutica. Barcelona: Universidad de Granada; 2001.
27. Al Shammari SA. Compliance with short-term antibiotic therapy among patients attending primary health centres in Riyadh, Saudi Arabia. *J Roy Soc Health* 1995;115 (4): 231-234
28. Angelo LB, Ferreri SP. Assessment of workflow redesign in community pharmacy. *J Am Pharm Assoc (Wash DC)*. 2005; 45:145-50.
29. Barbero JA. Consulta Farmacéutica en Farmacia Comunitaria. [Tesis doctoral] Universidad de Alcalá; 2001.

Evolución de la prescripción originada en atención especializada en un distrito de atención primaria

Rev. O.F.I.L. 2007, 18;1:37-42

ROJAS CORRALES MO*, LÓPEZ PALOMINO J**, RAMOS GUERRERO RM**, PRADA PRESA U***,
ALFARO GÓMEZ MR***

*Licenciada en Farmacia. Doctora en Medicina y Cirugía

** Técnico de Salud del Medicamento. Doctor en Farmacia. Especialista en Farmacia Hospitalaria

***Médico de Familia

Distrito de Atención Primaria Bahía de Cádiz–La Janda. Cádiz (España)

Resumen

Objetivo: Analizar la evolución de la prescripción de un grupo de fármacos inducidos desde el nivel hospitalario, sobre el importe total de las prescripciones en un Distrito Sanitario de Atención Primaria (AP). **Metodología:** Estudio retrospectivo descriptivo sobre facturación farmacéutica en el Distrito de AP de Salud Bahía de Cádiz-La Janda en el periodo 2.002-2.007. Se analizó el importe total facturado y el correspondiente a 41 principios activos que obligatoriamente necesitan informe hospitalario para autorizar su dispensación a través del visado de recetas (medicamentos de diagnóstico hospitalario y otros). El importe facturado se extrajo de la base de datos de facturación farmacéutica del Servicio Andaluz de Salud (MicroStrategy®). **Resultados:** El grupo de medicamentos objeto de estudio paso de 2,27 millones de euros en 2.002 hasta los 4,45 millones de euros en 2.007. La factura total de medicamentos pasó de 69,9 millones de euros en 2.002 a 105,75 millones en 2.007. La terapia inmunosupresora supuso un 37% del importe de los medicamentos seleccionados, los tratamientos anti-alzheimer el 25% y los modificadores de la respuesta hormonal el 20%. **Conclusiones:** El trabajo demuestra que un grupo de medicamentos inducidos directamente desde el hospital, cuya prescripción y seguimiento corresponde al médico de AP, crece a ritmo muy elevado y que va suponiendo un porcentaje cada vez mayor del gasto farmacéutico atribuido al médico de familia.

Palabras clave: Prescripción inducida, Uso racional del medicamento.

Correspondencia:

Dra. MO Rojas Corrales

Distrito de Atención Primaria Bahía de Cádiz–La Janda

Avda. Ramón de Carranza 19

1006 Cádiz (España)

e-mail: olga.rojas.exts@juntadeandalucia.es

Evolution of Induced Prescription from Specialist Care to Primary Health Care District

Summary

Evolution of Induced Prescription from Specialist Care to Primary Health Care District. Objective: The objective of this study was to analyse the evolution of the prescription of a group of drugs induced from the Specialist Care (SC) to the total prescriptions in a Primary Care (PC) District. Method: Retrospective descriptive study of the pharmaceutical invoicing in the Bahía de Cádiz-La Janda PC District in the 2002-2007 period. Both, the total amount of the pharmaceutical prescriptions and that corresponding to 41 selected drugs, which need hospital inform to be authorized for prescription, were analysed. The amounts in euros were obtained from the invoicing database of the Servicio Andaluz de Salud (SAS) (MicroStrategy®). Results: The amount in euros corresponding to the 41 selected drugs grew from 2,27 millions in 2002 to 4,45 millions in 2007. The total pharmaceutical invoice in the PC District grew from 69,9 millions ? in 2002 to 105,75 millions ? in 2007. Immunosuppressant therapy drugs account for the 37% of the drug selected prescriptions, anti-alzheimer drugs account for the 25 % and the hormonal response modifiers account for the 20%. Conclusions: This study shows that there are a group of drugs, directly induced from the SC to the PC, which grows at a high rate and represents an increasing percentage of the pharmaceutical invoice assumed by the general practitioners.

Key Words: Induced prescription, Rational use of medication.

Introducción

La importancia actual del medicamento en el gasto sanitario es bien conocida, ocupando el segundo lugar después del de personal, lo cual supone entre el 20 y el 25% del gasto total (1). Concretamente, y según los datos del Sistema Nacional de Salud a diciembre de 2007, el porcentaje de gasto en farmacia respecto al sanitario total fue del 23,36% (excluido el correspondiente al de instituciones sanitarias). El constante incremento del gasto farmacéutico dentro del Sistema Sanitario lleva consigo la continua búsqueda de nuevas medidas encaminadas a lograr una mayor eficiencia en el uso de los medicamentos. Por ello, las distintas administraciones hacen un esfuerzo en desarrollar estrategias de gestión encaminadas al uso racional de los medicamentos. En esta búsqueda de nuevas

medidas que puedan llevarse a cabo en el ámbito de la atención sanitaria, la prescripción en la Atención Primaria (AP) se ha convertido en objeto de estudio constante, tanto desde una perspectiva económica como asistencial, debido a la gran accesibilidad de la AP y a que la mayoría de los tratamientos iniciados en atención especializada (AE) son continuados por el médico de familia.

En Andalucía, la administración sanitaria establece una serie de acuerdos de gestión con los médicos de familia, basados en un Contrato Programa, que incluyen como objetivo básico y prioritario la promoción del uso racional del medicamento. Para ello, se establecen indicadores cuantitativos y cualitativos de prescripción ligados a incentivos económicos. Estos indicadores están desarrollados dentro del marco estratégico de promoción del uso

racional del medicamento, que de forma global persigue maximizar la efectividad, minimizar los riesgos y los costes y respetar las preferencias del paciente. Sin embargo, en la evaluación de la prescripción a través de estos indicadores no se contempla que una parte de las prescripciones farmacéuticas atribuidas al médico de familia es fruto de la prescripción inducida desde otros niveles asistenciales. La mayoría de los estudios consideran prescripción inducida toda aquella que tiene un origen externo al propio médico prescriptor, generalmente en la atención especializada, pero también en el médico privado, o el paciente (estimadas en el 75%, 20% y 5% respectivamente). Otros autores consideran sólo la inducida por un facultativo de atención especializada (2).

El objetivo de este estudio es analizar el impacto del gasto generado por un grupo de medicamentos inducidos directamente desde la AE, sobre el gasto farmacéutico en un Distrito de Atención Primaria a lo largo de seis años (2002-2007); e identificar qué grupos terapéuticos y principios activos contribuyen en mayor medida a este gasto.

Material y método

El presente es un estudio descriptivo retrospectivo realizado en el Distrito de Atención Primaria Bahía de Cádiz-La Janda durante un periodo de seis años (2.002-2.007). Este Distrito Sanitario da cobertura a una población de 502.341 habitantes (INE Padrón 2006), un 42% de la población total de la provincia de Cádiz.

El estudio se llevó a cabo mediante un análisis cuantitativo de la utilización de medicamentos, cuya variable fue el importe total en euros de medicamentos facturados con cargo al Servicio Andaluz de Salud (SAS) durante los años 2.002 a 2.007. Sobre el total del importe facturado, se cuantificó el correspondiente a un grupo de medicamentos seleccionados cuya prescripción tiene origen en la AE. Este grupo de medicamentos está constituido por 41 principios activos, que fueron seleccionados por necesitar obligatoriamente un informe hospitalario para autorizar su dispensación a través del visado de recetas (medicamentos de Diagnóstico Hospitalario y otros). Los datos se obtuvieron de la base de datos de facturación

farmacéutica del SAS (Microstrategy®) y para su procesamiento se utilizó el programa Microsoft Excel®.

Los principios activos seleccionados, y su agrupación, fueron los siguientes: Terapia inmunosupresora: tacrolimus, micofenolato de mofetilo, ciclosporina, sirolimus, everolimus, terapia anti-alzheimer: rivastigmina, donepezilo clorhidrato, memantina hidrocloreto, galantamina; terapia modificadora de la respuesta hormonal: leuprorelina acetato, triptorelina, goserelina, lanreotida, octreotida, pegvisomant, folitropina alfa, folitropina beta, hormona luteinizante / hormona foliculo estimulante, gonadotropina corionica, ganirelix, cetorelix; Terapia urológica: finasterida, dutasteride, alprostadil, Terapia antitumoral: imatinib, interferon alfa.2b, capecitabina, ondansetron, sunitinib, bexaroteno, temozolomida, sorafenib. Otros: leflunomida, ticlopidina clorhidrato, piroxicam, calcitriol, pancreatina, apomorfina, imipenem / cilastatina, ceftazidima, anagrelida.

Resultados

La Figura 1 muestra el importe en euros de la facturación farmacéutica en el Distrito de AP en el periodo estudiado. La factura total de medicamentos pasó de 69,9 millones en 2.002 a 105,75 millones de euros en 2.007, mientras que la correspondiente al grupo de medicamentos seleccionados fue de 2,27 millones de euros en 2.002, aumentando año tras año hasta alcanzar los 4,49 millones de euros en 2.007. La figura 2 ilustra el porcentaje de crecimiento del gasto respecto al valor basal, facturación en 2002, observándose un incremento cercano al 100% (97,94%) en el grupo de medicamentos estudiados, mientras que el total de medicamentos aumentó un 51,29%.

Del total de los 41 principios activos seleccionados, sólo 30 aparecen en los datos de facturación de 2002, llegando hasta el total de 41 principios activos en 2007 (un incremento en número de principios activos del 36.67%). A continuación se citan la fecha de incorporación a la factura farmacéutica de los 11 principios activos restantes, indicando entre paréntesis su fecha de autorización. Aparecen por primera vez en 2003 : memantina (2002); en 2004 pegvisomant (2003), ganirelix (2001), imatinib

FIGURA 1

Evolución de gasto farmacéutico (en PVP) en el Distrito Bahía de Cádiz-La Janda (2002-2007)

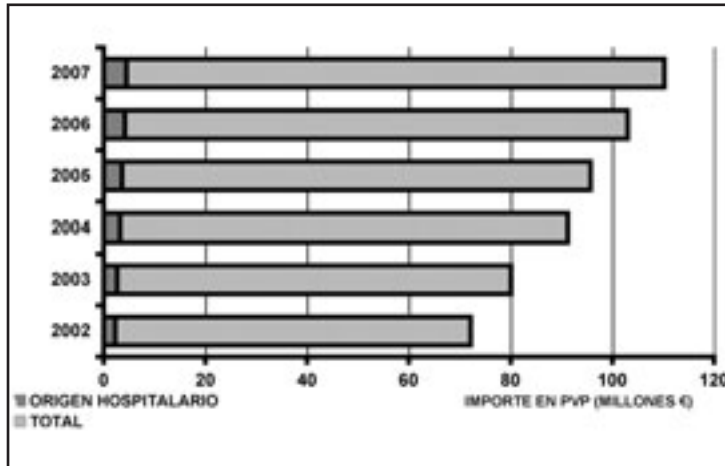
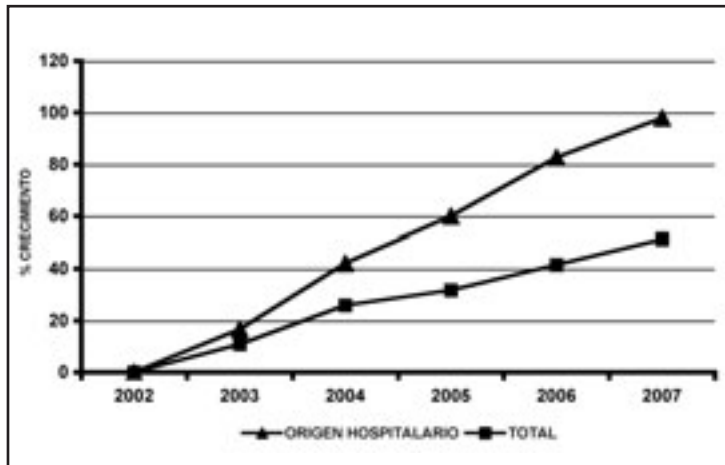


FIGURA 2

Evolución del importe facturado total y de los medicamentos inducidos desde la AE (2002-2007) en porcentaje respecto al valor basal (importe año 2002)



(2001, nueva presentación en 2004), bexaroteno (2001), dutasteride (2003); en 2005 everolimus (2004); en 2006 anagrelida (2004) y en 2007 sunitinib (2005), temozolomida (1999, en 2007 nueva presentación) y sorafenib (2006).

El PVP por envase en el grupo de medicamentos seleccionados creció un 62.19%, desde 53.66 euros en 2002 hasta 87.03 euros en 2007; mientras que en el total de la factura farmacéutica, el PVP por envase creció sólo un

5.68% (desde 11.98 euros hasta 12.66 euros) en el periodo estudiado.

El análisis por grupos terapéuticos (Figura 3) mostró que la terapia inmunosupresora supuso un 37% del importe de estos medicamentos, seguida por los tratamientos anti-alzheimer (25%) y los modificadores de la respuesta hormonal (20%). Los principios activos que más han contribuido al importe están ilustrados en la Figura 4 (importe total mayor de 100 millones de euros en los seis años estudiados).

Discusión

Este estudio muestra como la facturación farmacéutica debida a un grupo de medicamentos inducidos directamente desde la AE, crece a un ritmo mucho más elevado (el doble) que el total de la facturación farmacéutica en el Distrito de AP Bahía de Cádiz-La Janda. En esta facturación de medicamentos inducidos desde el hospital, se observa un aumento del 36.67% en el número de principios activos y de un 62% en el importe por envase de estos medicamentos al final del periodo de estudio.

La prescripción inducida tiene importantes ventajas para el paciente. Con ella el médico de familia hace el seguimiento y la renovación de las prescripciones realizadas al paciente en la AE, constituyéndose así en el garante de la continuidad asistencial. Sin embargo, estas prescripciones pueden suponer un elevado coste en recursos materiales y emocionales para el médico, que ve como producen un aumento de la burocratización de su consulta, a la vez que sufre la falta de comunicación y coordinación con los médicos especialistas hospitalarios. Además, aunque el desacuerdo del médico de familia con el tratamiento prescrito en el ámbito hospitalario suele ser bajo (3), la presión asistencial y la falta de tiempo para analizar cada caso y buscar otra alternativa terapéutica, hace que en muy pocas ocasiones se cambie el tratamiento indicado desde

la AE. En estas circunstancias, el médico de familia asume el tratamiento inducido y, por ende, la imputación del gasto de estos medicamentos. Una reciente revisión sistemática sobre artículos publicados entre enero de 1990 y Agosto de 2005, muestra la falta de coordinación existente entre ambos niveles asistenciales, reflejadas en falta de información para el seguimiento del paciente, desacuerdos en la selección del fármaco, aumento del coste debido al hospital y dificultades para sumir las responsabilidades clínicas. (4)

Diversos estudios han tratado de cuantificar y evaluar este fenómeno, que a pesar de la variabilidad metodológica de los estudios y la consecuente dificultad para compararlos, se estima entre el 11,6-35.8% del total de las prescripciones (5), aunque otros autores apuntan cifras cercanas a un 50% (6, 7). En nuestro estudio, la prescripción de los medicamentos seleccionados como de origen hospitalario supone entre un 3,2% y un 4,2% del total de la facturación farmacéutica en el periodo estudiado. Sin embargo, nuestro estudio sólo contempla 41 principios activos de determinadas características, por lo que la mayor parte de los tratamientos que se inician en la AE no están cuantificados en este estudio. No obstante, el análisis y seguimiento de estos principios activos nos permite monitorizar la evolución de tratamientos de origen puramente hospitalario imputados al médico de familia. El principal hallazgo de nuestro estudio es que el ritmo de crecimiento de este tipo de prescripción inducida desde la AE es muy alto. Uno de los factores que puede influir en el rápido aumento de nuevos principios activos incluidos en este grupo es la rápida penetración de medicamentos innovadores en la atención especializada (8), que además podría justificar el aumento del PVP por envase observado.

Algunos autores han sugerido que potenciar la calidad asistencial en la AP permitiría mejo-

rar la gestión de la prescripción inducida y actuar sobre ella para llevarla a unos niveles adecuados. Como medidas a tomar sugieren incrementar el tiempo de consulta y potenciar la formación clínica y farmacológica de los

FIGURA 3
Contribución de los diferentes grupos de fármacos al importe total de medicamentos inducidos desde el hospital (2002-2007)
(Total: 20.388.780,31 euros)

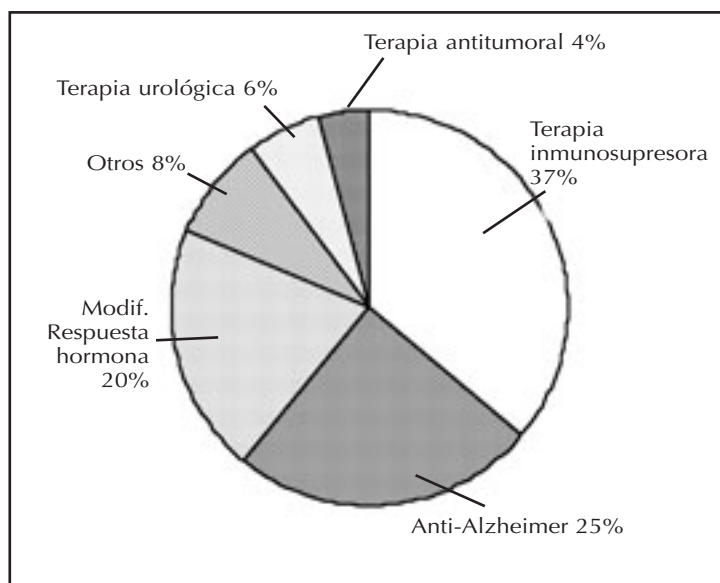
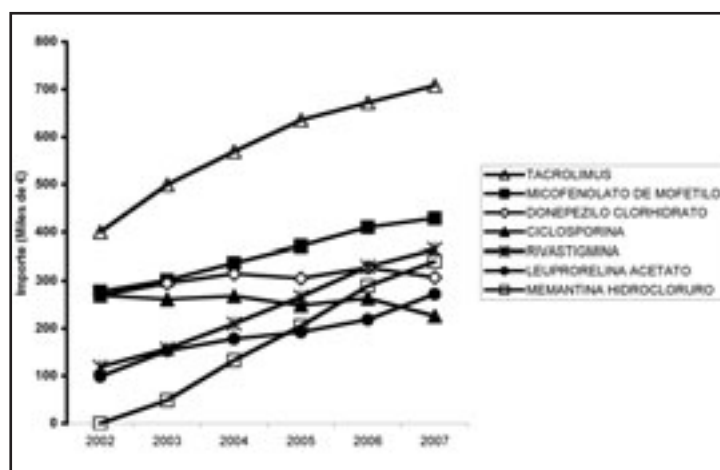


FIGURA 4
Evolución del importe facturado (2002-2007) de los principios activos que más contribuyen al gasto (importe superior al millón de euros en el periodo estudiado)



facultativos (Martín 2002). Esto favorecería al mismo tiempo una relación de confianza entre médico y paciente, fundamental para que éste acepte de buen grado la modificación de un tratamiento indicado por un especialista hospitalario. Además, es necesario favorecer los cauces de comunicación entre ambos niveles para que la relación entre los médicos de AP y AE esté basada en la consulta y los consejos profesionales. Además, mantener la calidad en la continuidad asistencial de los pacientes, centralizando los tratamientos en su médico de AP, requiere poner en marcha mecanismos de corresponsabilidad del médico de AE con las prescripciones que genere y el desarrollo de políticas comunes de calidad de prescripción.

En Andalucía está en curso la implantación de la Historia Digital de Salud del Ciudadano (Diraya) en los hospitales y Centros Periféricos de Especialidades. Diraya es un sistema informático del SAS, implantado ya en la AP, que integra la Historia de Salud Única del ciudadano; y que es la base de la prescripción electrónica (en Andalucía Receta XXI). Dicha historia integra toda la información sanitaria de cada usuario y permite el acceso a ella, dónde y cuando se precise, a través de la tarjeta sanitaria. La llegada de Diraya a los hospitales permitirá la prescripción electrónica en Receta XXI, lo que supone un importante avance en la relación del usuario con el sistema sanitario en este nivel asistencial. La prescripción electrónica en la AE tendrá un impacto sobre la calidad y continuidad asistencial, sobre las políticas comunes de uso racional del medicamento y sobre la prescripción inducida, que tendrá que ser evaluado cuando su implantación sea efectiva.

Bibliografía

1. Casajuana J, Bordas JM. Uso racional de medicamentos; evaluación y mejora de la prescripción. En: Dupont Pharma S.A., eds. Tratado de calidad asistencial en Atención Primaria, 1997: 365-91.
2. Arroyo MP, Cano E, Celay J, Cortés F, Estremera V. Prescripción delegada por especialistas en atención primaria; *Aten Primaria* 1995;16:538-44.
3. Fernández Liz E, Rodríguez Cumplido D, Diogène Fadini E; Grupo de Estudio de la Prescripción Inducida; *Aten Primaria* 2004;33(3):118-23.
4. Fernández Liz E, Luque Mellado FJ. [A systematic review of therapy coordination between primary and specialist care] *Aten Primaria*; 2007 39(1):15-21.
5. Pérez Rodríguez MT. Shared responsibility for prescribing: who should oversee prescriptions ordered by specialists at the reference hospital? *Aten Primaria*. 2004;33(3):124-5.
6. Martín G.. El coste de la prescripción inducida: una responsabilidad compartida entre Atención Primaria y Especializada. *Rev Esp Econ Salud Jun* 2002;1(2):24-26.
7. Ruiz De Velasco Artaza E, Unzueta Zamañoa L, Fernández Uria J, Santisteban Olabarria M, Lekue Alkorta I. Prescripción inducida en Atención Primaria de la Comarca de Bilbao *Aten Primaria* 2002; 27(7):414-420.
8. Labarta Mancho C., Aza Pascual-Salcedo MM, Garjón Parra FJ, Celaya Lecea MC, Lallana Álvarez MJ, Elfau Maizal M. Velocidad de incorporación de nuevos medicamentos en la práctica clínica; *FAP* 2007;5(4):118-123.

Pronóstico de la bioequivalencia de medicamentos de liberación retardada de omeprazol mediante estudios de disolución in vitro

Rev. O.F.I.L. 2007, 18;1:43-50

BACK M, FAGIOLINO P, VÁZQUEZ M, MARTÍN O, SELA F, FAGIOLINO A, HIRIART M
Departamento de Ciencias Farmacéuticas. Polo Tecnológico. Facultad de Química
Universidad de la República. Montevideo (Uruguay)

Resumen

Objetivo: Investigar la disolución in vitro de medicamentos conteniendo omeprazol con el fin de pronosticar la eventual bioequivalencia en ensayos in vivo o en el uso clínico.

Método: Diez formulaciones gastrorresistentes de omeprazol (cápsulas de 20 mg), comercializadas en Uruguay, fueron evaluadas mediante estudios de disolución in vitro a pH 6,8, previa exposición en medio ácido de pH 1,2 o de pH 4,5. Se utilizó un aparato de cestos giratorios con velocidad de agitación de 100 rpm, a temperatura de 37°C, y medios constituidos por: HCl 0,063 M (pH 1,2), NaH₂PO₄ 0,09 M (pH 4,5) y tampón fosfato 0,05 M (pH 6,8).

Resultados: La resistencia del recubrimiento entérico no fue idéntica en todos los productos, detectándose una degradación significativa de omeprazol a pH 4,5 en algunas de las formulaciones. La disolución en pH 6,8 mostró velocidades diferentes entre las distintas marcas comerciales.

Conclusiones: Dado el ascenso de pH gástrico que ocurre durante el tratamiento crónico con inhibidores de la bomba de protones, es muy probable que se registren casos de bioinequivalencia entre algunos de los productos ensayados. La eventual degradación de la droga durante su permanencia en el estómago, por la inadecuada resistencia del recubrimiento entérico en algunas formulaciones, y la rapidez con que el medicamento disuelva su contenido en el tracto digestivo, son algunas de las razones identificadas en el estudio.

Palabras clave: Omeprazol, Bioequivalencia, Disolución in vitro.

Correspondencia:
Prof. Pietro Fagiolino
Director del Departamento de Ciencias Farmacéuticas
Facultad de Química, Universidad de la República.
CC 1157, 11800 Montevideo, Uruguay.
Correo electrónico: pfagioli@fq.edu.uy

Bioequivalence forecasting of delayed-release formulations of omeprazole by means of in vitro dissolution testing

Summary

Objective: To investigate the in vitro dissolution profiles of delayed-release formulations of omeprazole in order to foresee their performance in the clinical setting or in vivo bioequivalence trials.

Method: Ten enteric-coated commercial formulations marketed in Uruguay (20 mg capsules) were assayed in vitro using the basket apparatus (100 rpm and 37°C) and changing the pH of the dissolution medium from 1.2 or 4.5 to 6.8. Dissolution media were: HCl 0.063 M (pH 1.2), NaH₂PO₄ 0.09 M (pH 4.5) and phosphate buffer 0.05 M (pH 6.8).

Results: Acid resistance (pH 4.5) of the enteric coating was inappropriate in some formulations, resulting in a significant degradation of the drug. Dissolution rates at pH 6.8 were also different among drug products.

Conclusions: Since gastric pH increases during chronic treatment with proton pump inhibitors, bioinequivalence among some products assayed is very likely to be observed in vivo. Drug degradation in the stomach, because of insufficient resistance of the enteric coating, and drug dissolution rate differences among formulations were the most relevant identified reasons in order to forecast their in vivo performances.

Key Words: Omeprazole, Bioequivalence, In vitro dissolution testing.

Introducción

Omeprazol (OMP) es un fármaco actualmente muy utilizado en diversos trastornos de la secreción gástrica, su mayor indicación está dirigida al tratamiento del reflujo gastroesofágico y a la prevención de la úlcera péptica (1). Es una mezcla racémica de isómeros R y S (ROMP y SOMP [esomeprazol]) debido al azufre quiral que contiene la molécula (2). En el pH ácido de los canalículos secretores de las células parietales del estómago, ambas especies químicas se transforman a sus estructuras activas, las cuales inhiben covalentemente a las bombas de protones localizadas en la membrana celular (1). De este modo el pH estomacal se incrementa tras la administración crónica del medicamento.

SOMP se elimina más lentamente que su isómero ROMP, pero ambos a través del meta-

bolismo que principalmente ejercen las isoenzimas CYP2C19 y CYP3A4, localizadas en intestino e hígado (2). SOMP y ROMP son estereoselectivamente distinguidos por ambas enzimas, siendo importante mencionar que la metabolización vía CYP3A4 es mucho más importante para el isómero S. Coadyuva en el proceso metabólico la actividad transportadora que realiza la glicoproteína P (Pgp) (3,4), quitando sustrato del interior celular para que la enzima no pueda verse saturada por exceso de la droga. La excreción de moléculas inalteradas es despreciable (5). Debido a la inestabilidad que presentan ambos isómeros en medio ácido se formulan en formas farmacéuticas de liberación retardada (cápsulas o comprimidos conteniendo gránulos con recubrimiento entérico o comprimidos con cubierta gastrorresistente).

La biodisponibilidad oral varía dependiendo de si se administra una única dosis (DU) o

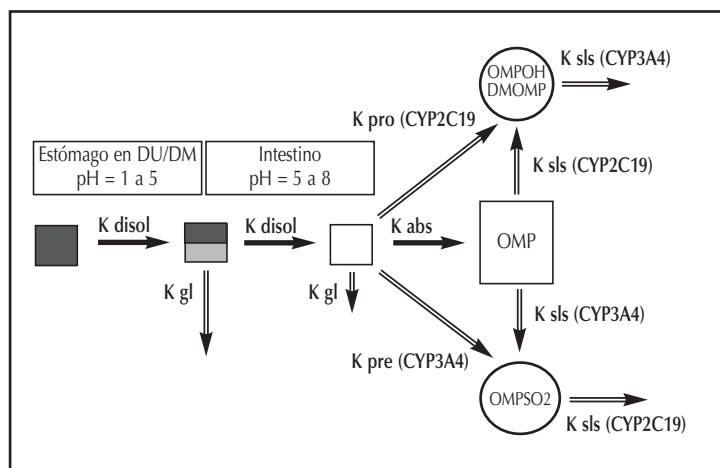
se administra en dosis múltiple (DM), de si la dosis diaria es de 20 o de 40 mg, de si el fármaco es esomeprazol, (R)-omeprazol, u omeprazol (6), y asimismo del genotipo de los pacientes respecto a la enzima CYP2C19 (7). El ingrediente más estudiado ha sido el isómero S, registrándose un aumento desde 50% hasta 90% de biodisponibilidad, considerando 20 mg en DU y el quinto día de un tratamiento con 40 mg diarios, respectivamente (8). Tanto la biodisponibilidad como la semivida de eliminación aumentan en el transcurso de los días.

Las muy cortas semividas de eliminación que poseen ambos isómeros (1-2 h) descartarían una acumulación en el organismo cuando se administra OMP cada 24 horas, aún cuando se sabe que ellos inhiben competitivamente las enzimas involucradas en sus propios metabolismos (9,10) y el transporte de eflujo que realiza la Pgp (4). Algunos resultados in vitro sustentarían la hipótesis de que el metabolito omeprazol sulfona (OMPSO₂), producido vía CYP3A4, sería el responsable de la inhibición enzimática sobre CYP2C19 (11). No solo su capacidad inhibidora explicaría la menor metabolización pre-sistémica y sistémica de OMP, sino que su mayor semivida de eliminación (4-8 h) haría posible una acumulación de concentraciones en el transcurso del tratamiento crónico (12). Los otros metabolitos relevantes, 5-hidroxi-omeprazol (OMPOH) y O-desmetil-omeprazol (DMOMP) producidos mayoritariamente vía CYP2C19, presentan al igual que la droga madre semividas muy cortas. Los 3 metabolitos de primera generación anteriormente mencionados son subsecuentemente eliminados vía CYP3A4 (OMPOH y DMOMP) y vía CYP2C19 (OMPSO₂) (13). Esta secuencia de pasos metabólicos refuerzan la hipótesis de la fuerte implicancia que tiene OMPSO₂ en la farmacocinética no lineal de OMP, en virtud de la hetero y autoinhibición metabólica ejercida sobre la enzima CYP2C19.

La figura 1 explica resumidamente la liberación, la absorción y la disposición de OMP.

FIGURA 1

Modelo farmacocinético que resume la liberación, absorción y difusión de omeprazol y sus principales metabolitos



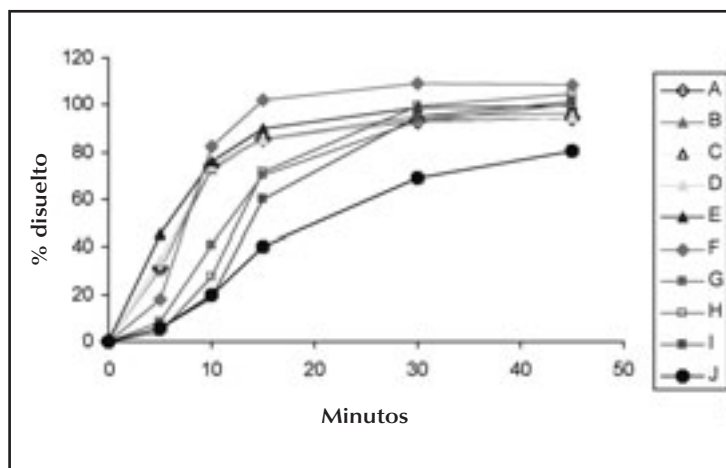
Modelo farmacocinético que resume la liberación (estómago e intestino), absorción (desde el intestino) y disposición (monocompartimental) de omeprazol (OMP) y sus principales metabolitos: omeprazol sulfona (OMPSO₂), 5-hidroxi-omeprazol (OMPOH) y O-desmetil-omeprazol (DMOMP). Las constantes cinéticas (k) refieren a la disolución (disol), a la degradación en la luz gastrointestinal (gi), a la absorción (abs), a la eliminación presistémica (pre), a la eliminación sistémica (sis), y a las enzimas involucradas en dichas eliminaciones (CYP3A4 o CYP2C19).

En el caso de administrar directamente SOMP, la inhibición de CYP2C19 lleva a que el cociente de concentraciones plasmáticas OMPSO₂/SOMP aumente con el paso de los días, reorientando el metabolismo de SOMP hacia la formación de sulfona, vía CYP3A4, en perjuicio de la formación de sus otros metabolitos, vía CYP2C19. En la administración de 20 mg por día de OMP, los 10 mg de SOMP actuarían promoviendo una mayor eliminación de los restantes 10 mg de ROMP hacia la formación de OMPSO₂, en el transcurso del tratamiento. De esta manera se explicaría la diferente tasa de acumulación que presentan las administraciones crónicas de OMP, de SOMP o de ROMP.

Un aspecto resaltable del modelo mostrado en la figura 1, es la degradación que ocurriría en la luz del tracto gastrointestinal ni bien el fármaco se disolviera en medios ácidos. Cuanto más ácido es el pH más inestable es el OMP (flecha dibujada con mayor longi-

FIGURA 2

Perfiles de disolución in vitro de 10 marcas comerciales uruguayas de omeprazol 20 mg cápsulas



Perfiles de disolución in vitro de 10 marcas comerciales uruguayas de omeprazol 20 mg cápsulas, usando el método de los cestos giratorios (100 rpm, 37°C) en medio fosfato 0,05 M, pH 6,8, luego de haber permanecido 1 hora en medio ácido pH 1,2. Cada curva de porcentaje disuelto de dosis declarada corresponde al valor medio obtenido de 6 unidades posológicas.

tud para pH bajos, representando la constante cinética k_{gi}). El pH no se mantiene constante en los primeros días de tratamiento, pasando de valores comprendidos entre 1 y 2 a valores entre 3 y 5 al cabo de la primer semana de administración diaria, fruto de la acción inhibitoria de la bomba de protones.

El incremento del pH gástrico guarda relación con la concentración plasmática de OMP, observándose que en individuos con genotipo de alta expresión de CYP2C19 (metabolizadores rápidos) el pH asciende a 3-4, en tanto que en sujetos de expresión intermedia el pH sube hasta ubicarse entre 4 y 5. En metabolizadores lentos (pacientes que no expresan CYP2C19) el pH estomacal puede trepar hasta 6 (14).

Este hecho podría impactar de manera importante en la bioequivalencia de medicamentos de liberación retardada de omeprazol, en la medida que la cubierta entérica de gránulos o comprimidos presentara diferente resistencia a medios ácidos. Un estudio de bioequivalencia en DU podría no poner de manifiesto la diferente resistencia del recubri-

miento entre dos productos, pero un estudio hecho luego de DM mostraría que aquel medicamento que liberara fármaco ya a pH entre 3 y 6 rendiría biodisponibilidad sensiblemente menor debido a la degradación intraluminal durante su permanencia en el estómago (15,16).

Lo reseñado hasta aquí pauta el complejo escenario que podría presentarse en los estudios de bioequivalencia de formas farmacéuticas de liberación retardada conteniendo omeprazol. Por un lado, la diferente cantidad absorbida y velocidad de absorción que presentasen 2 formulaciones en DU podría ser amplificada en DM debido a la acumulación no lineal que se registra con el tiempo de tratamiento. Por otro lado, la diferente resistencia a pHs no tan fuertemente ácidos de los recubrimientos de 2 formulaciones podrían conducir a resultados de bioequivalencia disímiles, según se estudien en DU o en DM, debido a la disminución de la secreción gástrica producida la droga.

El OMP es una droga que se ha sugerido incluirla en la clase 2 de la Clasificación Biofarmacéutica de Fármacos (CBF) (17): alta permeabilidad y baja solubilidad. Es decir que más del 85% de la dosis administrada alcanzaría la circulación sistémica, sea como droga o como metabolito formado presistémicamente en intestino e hígado. En cambio la solubilidad es baja dado que su pK_a (= 3,98) le dificulta disolverse a pH ácido en la extensión requerida. La rápida degradación en medio ácido no permite retener por tiempo prolongado el valor de la concentración disuelta.

De aceptarse su inclusión en la clase 2 de la CBF, las formulaciones conteniendo OMP podrían eximirse de demostrar la bioequivalencia in vivo, en tanto se asegurara que los perfiles de disolución in vitro a pHs 1,2; 4,5; y 6,8; fueran similares (18). Con dicha perspectiva hemos realizado estudios de disolución de medicamentos del mercado uruguayo, ensayando formulaciones de liberación retardada de OMP con medios acuosos combinados, según se explicará seguidamente.

Materiales y método

Medicamentos: Diez marcas comerciales de omeprazol 20 mg fueron adquiridas en Oficinas de Farmacia de la ciudad de Montevideo (Uruguay), resultando ser todas ellas cápsulas conteniendo gránulos con recubrimiento entérico. Se indican a continuación los laboratorios farmacéuticos responsables de cada producto, en un orden que no se corresponde con la identificación de medicamentos que se hará posteriormente: Haymann, Akros Pharma, Antia Moll, Lazar, Ión, Urufarma, Promofarma, Servimedica, Gramón Bagó, Ivax Uruguay – Laboratorio Chile.

Reactivos: El ingrediente activo, OMP, utilizado como patrón en las determinaciones analíticas presentó una pureza correctamente establecida y aceptable para su uso como materia prima. Los medios de disolución fueron preparados con agua destilada y reactivos puros para análisis: ácido clorhídrico (HCl), hidróxido de sodio (NaOH), fosfato monosódico monohidratado ($\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$). Solventes orgánicos puros para cromatografía líquida de alta eficacia (HPLC), metanol y acetonitrilo, y soluciones tampón fosfato fueron filtrados a vacío por membrana de 0,45 micras de tamaño de poro.

Técnica analítica: Las muestras extraídas de los vasos de disolución fueron medidas por espectrofotometría derivativa (orden 1) en equipo Shimadzu UV-1603, registrando la amplitud pico-cero (aproximadamente en 314 nm). La fiabilidad del método se estableció como muy buena en comparación con una técnica por HPLC previamente validada (19).

Método de disolución: Se utilizó el método de cestos giratorios (aparato I de la farmacopea norteamericana), equipo Sotax AT7, con velocidad de giro de 100 rpm y temperatura de trabajo 37°C.

Ensayo A: Seis unidades posológicas de cada marca fueron sometidas a 500 mL de

TABLA 1

Porcentaje disuelto de omeprazol

Medicamento	O.R.	Significación
	% Disuelto	
A	94	95
B	96	66
C	98	75
D	95	99
E	100	95
F	109	109
G	100	96
H	105	88
I	101	108
J	80	80

Perfiles de disolución in vitro de 10 marcas comerciales uruguayas de omeprazol 20 mg cápsulas, usando el método de los cestos giratorios (100 rpm, 37°C) en medio fosfato 0,05 M, pH 6,8, luego de haber permanecido 1 hora en medio ácido pH 1,2. Cada curva de porcentaje disuelto de dosis declarada corresponde al valor medio obtenido de 6 unidades posológicas.

medio ácido, pH 1,2 (HCl 0,063 M), durante una hora. Luego se agregó 400 mL de tampón fosfato con exceso de NaOH para neutralizar el HCl del medio precedente, resultando así 900 mL de fosfato 0,05 M y pH 6,8. En este medio se procedió a tomar muestras, filtrando por membrana de 0,45 micras, a los tiempos: 5, 10, 15, 30, y 45 minutos.

Ensayo B: Se procedió de igual forma que en A, pero introduciendo los contenidos de cada cápsula en 500 mL de solución de fosfato monosódico (0,09 M; pH 4,5). Luego de una hora se agregó 400 mL de NaOH en concentración apropiada para llevar a pH 6,8. En este ensayo sólo se tomaron muestras a los 45 minutos de permanencia en el medio de disolución final.

Tiempo previo a la medida analítica: En virtud de la inestabilidad que presenta el OMP en medio acuoso, se registró el tiempo transcurrido entre la extracción de muestras desde los vasos de disolución hasta el momento de realizarse la medida en el espectrofotómetro. Dicho tiempo

(ϕT) fue utilizado para corregir las medidas con el objeto de estimar la concentración al momento de la extracción de muestra. Dado que la temperatura influye sensiblemente en la velocidad de degradación de OMP, el tiempo entre tomas de muestras (ϕt) también se tuvo en cuenta. El objetivo en este caso fue estimar la degradación en el propio vaso de disolución. En ensayos previos (19) se determinaron las cinéticas de descomposición en soluciones fosfato pH 6,8 de concentración 0,05M, a temperaturas de 37°C (medio de disolución) y 20°C (ambiente), estimándose semividas de 8 y 32 horas respectivamente. Se asumió para ambos procesos de degradación una cinética de primer orden.

Cálculo para estimar la cantidad disuelta:

A los efectos de calcular la cantidad disuelta en el medio con pH 6,8 se aplicaron las siguientes ecuaciones:

$$Q_{t_{n-1}} \cdot e^{-0,0866\Delta t} + \Delta Q_{t_n} \cdot e^{-0,0866\Delta t/2} = Q_{t_n}$$

[ecuación 1]

$$Q_{t_n} \cdot e^{-0,0217\Delta T} = Q_{t_n} \text{ (medido)}$$

[ecuación 2]

Siendo,

Q_{t_n} (medido): Cantidad medida a tiempo de disolución t_n en medio con pH 6,8.

Q_{t_n} : Cantidad real en el vaso de disolución al tiempo t_n .

0,0217 h⁻¹: Constante de velocidad de degradación a temperatura ambiente.

ΔT : Lapso entre la toma de muestra y la lectura espectrofotométrica, en horas.

$Q_{t_{n-1}}$: Cantidad real en el vaso de disolución al tiempo de muestreo previo.

0,0866 h⁻¹: Constante de velocidad de degradación a 37°C.

Δt : Lapso entre la toma de muestra actual y la precedente, en horas.

ΔQ_{t_n} : Cantidad real disuelta en el intervalo transcurrido Δt .

La suma de todos los ΔQ_{t_n} calculados corresponde a la cantidad total disuelta sin degradación desde la forma farmacéutica. La diferencia entre la dosis real contenida en cada unidad posológica y dicha sumatoria, debería responder a la masa aún no disuelta a pH 6,8 más la masa disuelta y degradada en el medio ácido que precedió.

Resultados y discusión

La figura 2 muestra los perfiles medios obtenidos con el ensayo de disolución A, secuencia de medios con pH 1,2 y pH 6,8. Corresponde mencionar que los porcentajes disueltos allí expresados son 4% más elevados que los directamente medidos sin realizar corrección alguna. Si bien el apartamiento es menor que el coeficiente de variación registrado en algunos tiempos de muestreo, su corrección es igualmente pertinente dado el sesgo que produciría sobre la cantidad realmente disuelta.

La figura 2 muestra gráficamente que los perfiles pueden agruparse en 4 conjuntos claramente diferenciados: a) productos A-B-C-D-E, cuyos rendimientos marcan una rápida disolución desde el mismo instante en que ingresan al medio con pH 6,8; b) formulación F, cuyo perfil tiene una pequeña latencia para luego desplegar la más rápida velocidad de disolución; c) marcas G-H-I, las cuales presentan mayor latencia para ceder posteriormente el fármaco a una velocidad algo mayor que los del grupo (a); d) producto J, que registra la más lenta velocidad de disolución.

La tabla I muestra las cantidades disueltas al cabo de 45 minutos en pH 6,8, luego de haber permanecido los gránulos durante 1 hora a pH 4,5 (ensayo de disolución B), y luego de haber permanecido las cápsulas durante 1 hora a pH 1,2 (ensayo de disolución A). Los vasos de disolución que contenían los gránulos de las formulaciones B, C y H mostraron coloración amarillenta al finalizar la hora a pH 4,5. Coincidentemente son las marcas comerciales que han registrado descensos importantes en las cantidades disueltas respecto al ensayo A. No se pueden comparar las coloraciones entre ambos ensayos dado que las cápsulas, que inmediatamente se abren y dispersan su contenido, transfieren su color a la solución.

En vista de los resultados obtenidos, y de los antecedentes mencionados en la Introducción, podría sospecharse que las formulaciones B, C y H, no lograrían alcanzar las biodisponibilidades que presentarían las marcas A, D, E, F, G, e I, al cabo de tratamientos crónicos. A la semana de administrar diariamente 20 mg de OMP se esperarían observar rápidas absorciones para los productos A, B, C, D, E, y

F, aunque en los casos B y C las cantidades absorbidas podrían ser significativamente menores.

Los medicamentos G e I presentarían similares perfiles de concentraciones plasmáticas con el grupo A, D, E, F, pero registrando quizás un mayor tiempo de latencia. La formulación H podría perder algo de biodisponibilidad frente a G e I, debido a degradación intraluminal de OMP.

Se prevé que el medicamento J sea el de más lenta velocidad de absorción, aunque quizás la biodisponibilidad en cantidad no se resintiese. Este aspecto dependerá de si la lenta absorción pudiera contribuir a una más eficaz metabolización en la mucosa intestinal o en el hígado. De confirmarse esta eventualidad, la cantidad absorbida de OMP desde el medicamento J, podría ser también menor que la prevista para el grupo A, D, E, F, G, I.

Conclusiones

El estudio de disolución in vitro realizado con marcas comerciales uruguayas de omeprazol 20 mg permitió detectar diferencias de rendimiento. Por un lado, las formulaciones mostraron distintas velocidades de disolución en medios con pH 6,8, las cuales podrían eventualmente correlacionarse con las velocidades de absorción in vivo luego de administrarse tanto en dosis únicas como en dosis múltiples.

Por otro lado, los recubrimientos de las formulaciones presentaron distintas resistencias luego de 1 hora de estar sometidos a pH 4,5. Esto fue evidenciado por la pérdida de cantidad disuelta debido a degradación del fármaco. La repercusión in vivo de este fenómeno podría ser una menor biodisponibilidad cuando se administren de manera crónica las formulaciones con recubrimientos entéricos menos resistentes, como consecuencia de la degradación de la droga durante su permanencia en el estómago al pH menos ácido que genera el propio tratamiento.

En resumen, el estudio de disolución in vitro con medios combinados en la secuencia de pH 1,2 o 4,5 y luego pH 6,8, pone de manifiesto las diferencias existentes entre formulaciones de liberación retardada de omeprazol. Tales diferencias in vitro pronosticarían una

probable bioinequivalencia in vivo al momento de ensayarse según un diseño en dosis múltiple, con un importante impacto en la terapéutica dada la usual indicación crónica de tales medicamentos.

Bibliografía

1. Devlin JW, Welage LS, Olsen KM. Proton pump inhibitor formulary considerations in the acutely ill. Part 1: Pharmacology, pharmacodynamics, and available formulations. *Ann Pharmacother* 2005; 39: 1667-1677.
2. Äbelö A, Andersson TB, Antonsson M, Nau-dot AK, Skanberg I, Weidolf L. Stereoselective metabolism of omeprazole by human cytochrome P450 enzymes. *Drug Metab Dispos* 2000; 28: 966-972.
3. Pauli-Magnus C, Rekersbrink S, Klotz U, Fromm MF. Interaction of omeprazole, lansoprazole and pantoprazole with P-glycoprotein. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 2001; 364: 551-557.
4. Blume H, Donath F, Warnke A, Schug BS. Pharmacokinetic drug interaction profiles of proton pump inhibitors. *Drug Saf* 2006; 29: 769-784.
5. Regardh CG, Andersson T, Lagerström PO, Lundborg P, Skanberg I. The pharmacokinetics of omeprazole in humans – a study of single intravenous and oral doses. *Ther Drug Monit* 1990; 12: 163-172.
6. Hassan-Alin M, Andersson T, Niazi M, Röhss K. A pharmacokinetic study comparing single and repeated oral doses of 20 mg and 40 mg omeprazole and its two optical isomers, S-omeprazole (esomeprazole) and R-omeprazole, in healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 2005; 60: 779-784.
7. Uno T, Niioka T, Hayakari M, Yasui-Furukori N, Sugawara K, Tateishi T. Absolute bioavailability and metabolism of omeprazole in relation to CYP2C19 genotypes following single intravenous and oral administrations. *Eur J Clin Pharmacol* 2007; 63: 143-149.
8. Hassan-Alin M, Andersson T, Bredberg E, Röhss K. Pharmacokinetics of esomeprazole after oral and intravenous administration of single and repeated doses to healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 2000; 56: 665-670.

9. Ko J-W, Sukhova N, Thacker D, Chen P, Flockhart DA. Evaluation of omeprazole and lansoprazole as inhibitors of cytochrome P450 isoforms. *Drug Metab Dispos* 1997; 25: 853-862.
10. Li X-Q, Andersson TB, Ahlström M, Weidolf L. Comparison of inhibitory effects of the proton pump-inhibiting drugs omeprazole, esomeprazole, lansoprazole, pantoprazole, and rabeprazole on human cytochrome P450 activities. *Drug Metab Dispos* 2004; 32: 821-827.
11. Zomorodi K, Houston JB. Diazepam-omeprazole inhibition interaction: an in vitro investigation using human liver microsomes. *Br J Clin Pharmacol* 1996; 42: 157-162.
12. Schwab M, Klotz U, Hofmann U, et al. Esomeprazole-induced healing of gastroesophageal reflux disease is unrelated to the genotype of CYP2C19: Evidence from clinical and pharmacokinetic data. *Clin Pharmacol Ther* 2005; 78: 627-634.
13. Furuta T, Shirai N, Sugimoto M, Nakamura A, Hishida A, Ishizaki T. Influence of CYP2C19 pharmacogenetic polymorphism on proton pump inhibitor-based therapies. *Drug Metab Pharmacokinet* 2005; 20: 153-167.
14. Klotz U. Clinical impact of CYP2C19 polymorphism on the action of proton pump inhibitors: a review of a special problem. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2006; 44: 297-302.
15. Elkoshi Z, Behr D, Mirimsky A, Tsvetkov I, Danon A. Multiple-dose studies can be a more sensitive assessment for bioequivalence than single-dose studies. The case with omeprazole. *Clin Drug Invest* 2002; 22: 585-592.
16. Vaz-da-Silva M, Loureiro AI, Nunes T, et al. Bioavailability and bioequivalence of two enteric-coated formulations of omeprazole in fasting and fed conditions. *Clin Drug Invest* 2005; 25: 391-399.
17. von Henrike P, Cha E, Bastian B, Möller H. Omeprazol: Fertigarzneimittel im Vergleich. *Pharm. Ztg.* 147. Jahrgang. 10 Januar 2002.
18. World Health Organization. WHO Expert Committee on specifications for pharmaceutical preparations. WHO Technical Report Series 937. Fortieth Report. Annex 7: pp 347-390. June / 2006.
19. Buck M, Fagiolino A, Hiriart M, Sela F, Vázquez M, Esperón P. Técnicas analíticas para la optimización de la terapia con omeprazol. Trabajo premiado (3º) en las XIII Jornadas de Farmacia Hospitalaria, organizado por AQFU y OFIL-Uruguay, 22-23 / noviembre / 2007, Montevideo (Uruguay).

O.F.I.L.
REVISTA DE LA

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

Nombre Apellidos

Dirección de trabajo

Teléfono de trabajo

Dirección particular

Teléfono particular

e-mail

Fecha

Cupón de suscripción

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

Forma de pago
Transferencia bancaria a:

CAJA MADRID
Titular: Ismael Escobar Rodríguez
c/c. nº: 2038 1844 58 3000534520
Sucursal 1844 Madrid, Hospital 12 de Octubre
Avda. Córdoba, s/n
28041 Madrid

Enviar una fotocopia de esta página a la siguiente dirección:
Dr. Ismael Escobar Rodríguez
Servicio de Farmacia
Hospital Infanta Leonor
Avda. Gran Vía del Este, 80
28031 Madrid (España)
Teléfono: 34 91 191 84 03
Fax: 34 91 191 80 82
E-mail: ismael.escobar@salud.madrid.org

Fecha y firma



Organización de Farmacéuticos Ibero-Latinoamericanos