

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE FARMACIA
Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica



TESIS DOCTORAL

**Farmacia hospitalaria, ayer y hoy: análisis del consumo de inhibidores
de tirosina quinasa en pacientes no ingresados**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Elena García Sanz

Directoras

Rosa M^a Basante Pol
Amalia Torralba Arranz

Madrid, 2015

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE FARMACIA
DEPARTAMENTO DE FARMACIA Y TECNOLOGÍA
FARMACÉUTICA



FARMACIA HOSPITALARIA, AYER Y HOY.
ANÁLISIS DEL CONSUMO DE INHIBIDORES DE TIROSINA
QUINASA EN PACIENTES NO INGRESADOS

TESIS DOCTORAL

Elena García Sanz

DIRECTORAS

Dra. Rosa M^a Basante Pol

Dra. Amalia Torralba Arranz

Madrid, 2015



UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE FARMACIA
DEPARTAMENTO DE FARMACIA Y TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA

Rosa M^a Basante Pol, Profesora Titular de Historia de la Farmacia y Legislación Farmacéutica, adscrita al Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica, de la Facultad de Farmacia de la Universidad Complutense de Madrid y Amalia Torralba Arranz, Jefe del Servicio de Farmacia Hospitalaria del Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda durante la realización de esta Tesis,

CERTIFICAN:

Que D^a **Elena García Sanz**, Licenciada en Farmacia por la Universidad Complutense de Madrid, ha realizado bajo nuestra dirección, el trabajo original de investigación titulado **“Farmacia Hospitalaria ayer y hoy. Análisis del consumo de inhibidores de tirosina quinasa en pacientes no ingresados”**, que reúne los requisitos exigidos como memoria de Tesis Doctoral, por lo que autorizamos su presentación para que sea admitido a trámite y juzgado por el tribunal que se designe.

Madrid, junio de 2015

Dra. Basante Pol

Dra. Torralba Arranz

A mis padres

Agradecimientos

Quiero expresar mi más sincero agradecimiento a todos los que me han ayudado y animado a llevar a cabo esta Tesis Doctoral. En primer lugar a mis directoras, la Dra. Basante y la Dra. Torralba.

Gracias a Amalia Torralba por confiar en mí y hacerme parte de su equipo en el Servicio de Farmacia, por enseñarme y apoyarme día a día. Su dedicación constante y su plena disponibilidad han hecho posible el llevar a cabo este trabajo.

Quiero agradecer a la Dra. Basante igualmente toda la dedicación y ayuda que me ha prestado, desde la tutoría del DEA hasta la realización de la presente Tesis Doctoral. Sin ella tampoco hubiera sido posible este trabajo.

A la Dra. Álvarez y el Dr. García Sacristán también les quiero agradecer su ayuda y consejos en la realización de este trabajo.

También quiero agradecer a todos mis compañeros del Servicio de Farmacia, por lo fácil que es trabajar con ellos y por los momentos compartidos.

Gracias a la Dra. Margarita Lobo, en cuya Farmacia hice mis prácticas tuteladas de la carrera y que desde entonces me ha ayudado en todo lo que he necesitado, siendo un ejemplo de trabajadora incansable.

A mis amigos, por animarme y apoyarme en este proyecto.

Y gracias a mis padres por estar ahí, por su gran apoyo en todo y sobre todo en la realización de esta Tesis en la que vienen insistiendo sin descanso desde que acabé la carrera. Al final lo han conseguido...Gracias por ello. Gracias a todos.

ÍNDICE

Tabla de contenido

AGRADECIMIENTOS	7
ABREVIATURAS	15
JUSTIFICACIÓN	17
OBJETIVOS	25
CAPÍTULO 1	27
ANTECEDENTES HISTÓRICO-LEGISLATIVOS DE LA FARMACIA HOSPITALARIA	29
1.1 ENFERMEDAD Y TERAPÉUTICA EN LAS CIVILIZACIONES ANTIGUAS	29
1.2 EL MILAGRO GRIEGO. LA RACIONALIZACIÓN DE LA TERAPÉUTICA	37
1.3 CULTURA ISLÁMICA. PRIMERAS FARMACIAS HOSPITALARIAS	51
1.3.1. Occidente islámico: Al Ándalus	54
1.4 SEPARACIÓN DE LAS CIENCIAS MÉDICAS. ALBORES DE LA FARMACIA HOSPITALARIA	56
1.5 EL SIGLO XIX. REALES ORDENANZAS DE FARMACIA	105
CAPÍTULO 2	113
NORMATIVA REGULATIVA DEL SIGLO XX. CONSOLIDACIÓN DE LA FARMACIA	
HOSPITALARIA.....	115
2.1 NUEVA ACTIVIDAD EN LA FARMACIA HOSPITALARIA: DISPENSACIÓN DE MEDICAMENTOS A PACIENTES NO INGRESADOS EN EL HOSPITAL	134
CAPÍTULO 3	145
TRANSFERENCIA DE LAS COMPETENCIAS EN MATERIA DE SANIDAD A LAS COMUNIDADES	
AUTÓNOMAS. REPERCUSIÓN EN LA COMUNIDA DE MADRID.....	147
3.1 REPERCUSIÓN EN LA COMUNIDAD DE MADRID	147
3.2 DIEZ AÑOS DE APLICACIÓN DE LA NORMATIVA EN LA COMUNIDAD DE MADRID	154
CAPÍTULO 4	161
APLICACIÓN DE LA NORMATIVA ESTUDIADA EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO PUERTA DE	
HIERRO	163
4.1 UNIDAD DE PACIENTES EXTERNOS DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO PUERTA DE HIERRO MAJADAHONDA	169
4.1.1. Funciones del farmacéutico en la UPE	170
4.1.2 Programas de dispensación en la UPE	178
4.1.3 Evolución de la actividad en la UPE	179
CAPÍTULO 5	183
PROGRAMA DE DISPENSACIÓN: ANTINEOPLÁSICOS ORALES. INHIBIDORES DE TIROSINA	
QUINASA.....	185

5.1 VENTAJAS Y DESVENTAJAS DE LA QUIMIOTERAPIA ORAL	185
5.2 ESTUDIOS SOBRE CONSUMO DE ANTINEOPLÁSICOS ORALES EN HOSPITALES ESPAÑOLES	189
5.3 PROGRAMA DE DISPENSACIÓN DE ANTINEOPLÁSICOS ORALES EN EL HUPH. INHIBIDORES DE TIROSINA QUINASA	192
5.4 DESARROLLO DE IMATINIB	200
5.5 LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA	209
5.6 TUMORES DEL ESTROMA GASTROINTESTINAL	218
5.7 CONSUMO DE INHIBIDORES DE TIROSINA QUINASA EN HUPH	223
5.7.1 Imatinib	223
5.7.1.1 Consumos generales	225
5.7.1.2 Consumo por servicios clínicos	227
5.7.1.3 Consumo por indicaciones	231
5.7.1.4 Consumo por indicaciones fuera de Ficha Técnica	233
5.7.2 Erlotinib	238
5.7.2.1 Consumos generales	240
5.7.2.2 Consumo por servicios clínicos	243
5.7.2.3 Consumo por indicaciones	243
5.7.2.4 Consumo por indicaciones fuera de Ficha Técnica	244
5.7.3 Sorafenib	246
5.7.3.1 Consumos generales	247
5.7.3.2 Consumo por servicios clínicos	250
5.7.3.3. Consumo por indicaciones	253
5.7.3.4 Consumo por indicaciones fuera de Ficha Técnica	255
5.7.4. Sunitinib	256
5.7.4.1. Consumos generales	257
5.7.4.2 Consumo por servicios clínicos	260
5.7.4.3. Consumo por indicaciones	262
5.7.4.4 Consumo por indicaciones fuera de Ficha Técnica	264
5.7.5 Dasatinib	267
5.7.5.1. Consumos generales	268
5.7.5.2. Consumo por servicios clínicos	271
5.7.5.3 Consumo por indicación	271
5.7.6. Nilotinib	272
5.7.6.1. Consumos generales	274
5.7.6.2 Consumo por servicios clínicos	276
5.7.6.3 Consumo por indicaciones	278
5.7.6.4 Consumo por indicaciones fuera de Ficha Técnica	279
5.7.7 Lapatinib	280
5.7.7.1 Consumos generales	281
5.7.7.2 Consumo por servicio clínico	284
5.7.7.3. Consumo por indicaciones	284
5.7.7.4 Consumo por indicaciones fuera de Ficha Técnica	285
5.7.8. Gefitinib	286
5.7.8.1 Consumos generales	287
5.7.8.2 Consumo por servicios clínicos	290
5.7.8.3. Consumo por indicaciones	290
5.7.8.4 Consumo por indicaciones fuera de Ficha Técnica	291
5.7.9. Pazopanib	291
5.7.9.1. Consumos generales	293
5.7.9.2. Consumo por servicios clínicos	295
5.7.9.3. Consumo por indicaciones	297
5.7.9.4 Consumo por indicaciones fuera de Ficha Técnica	298
5.7.10. Crizotinib	299
5.7.10.1 Consumos generales	301
5.7.11. Evolución resumida del consumo comparativo de los inhibidores de tirosina quinasa	303
5.8. CONSUMO DE INHIBIDORES DE TIROSINA QUINASA FRENTE A CONSUMO TOTAL DE LOS SERVICIOS PRESCRIPTORES	308
5.8.1 Servicio de Hematología	308
5.8.2. Servicio de Oncología Médica	310
5.8.3. Servicio de Digestivo	311
5.8.4. Servicio de Urología	313

5.8.5. Servicio de Endocrinología	314
5.9. PERSPECTIVAS DE FUTURO. INHIBIDORES DE TIROSINA QUINASA PENDIENTES DE SER COMERCIALIZADOS Y QUE SE ESTÁN UTILIZANDO EN PROGRAMAS DE USO COMPASIVO EN HUPH	316
5.9.1. Afatinib	318
5.9.2. Axitinib	319
5.9.3. Bosutinib	321
5.9.4. Regorafenib	322
5.9.5. Ruxolitinib	323
5.9.6. Vandetanib	324
DISCUSIÓN.....	327
CONCLUSIONES.....	333
BIBLIOGRAFÍA.....	341
ÍNDICES	357
ÍNDICE DE GRÁFICOS.....	359
ÍNDICE DE ILUSTRACIONES	362
ÍNDICE DE TABLAS	364
ANEXO	365
SUMMARY AND CONCLUSIONS	377

ABREVIATURAS

AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

ANEOs: Antineoplásicos Orales

CCR: Carcinoma de células renales

CPNM: Carcinoma de pulmón no microcítico

DGCBS: Dirección General de Cartera Básica de Servicios

DGFPS: Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios

DH: Diagnóstico Hospitalario

DPE: Dispensación a Pacientes Externos

EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor (Receptor del factor de crecimiento epidérmico)

EICH: Enfermedad de injerto contra el huésped

EMA: European Medicines Agency

FDA: Food and Drug Administration

FH: Farmacia Hospitalaria

FFT: Condiciones de uso fuera de Ficha Técnica

GIST: Tumor del estroma gastrointestinal

H: Uso Hospitalario

HEM: Servicio de Hematología

HUPH: Hospital Universitario Puerta de Hierro

ITK: Inhibidores de Tirosina Quinasa

LLA: Leucemia Linfocítica Aguda

LMA: Leucemia Mieloide Aguda

LMC: Leucemia Mieloide Crónica

LMC FC: Leucemia Mieloide Crónica en Fase Crónica

MM: Mieloma Múltiple

OF: Oficinas de Farmacia Comunitarias

PE: Paciente Externo

PRM: Problema Relacionado con el Medicamento

RRCC: Reyes Católicos

RTPM: Real Tribunal del Protomedicato

SDMDU: Sistema de dispensación de medicamentos en dosis unitaria

SF: Servicio de Farmacia

SFH: Servicio de Farmacia Hospitalaria

SHE: Síndrome hipereosinofílico

STB: Sarcoma de Tejidos Blandos

TPH: Trasplante de progenitores hematopoyéticos

UPE: Unidad de Pacientes Externos

VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor (Factor de crecimiento del endotelio vascular)

JUSTIFICACIÓN

Este estudio nace con la intención de aunar por un lado mi profesión, la Farmacia Hospitalaria, con una de mis aficiones, la historia. Surge así el planteamiento de hacer un estudio histórico-legislativo de la Farmacia Hospitalaria.

El punto de inicio de este trabajo se sitúa en tiempos en que todo el saber médico-quirúrgico-farmacéutico estaba centralizado en una misma persona. Son tiempos de civilizaciones pasadas: la antigua Grecia, Roma y aún épocas anteriores. Encontramos, más adelante, el primer antecedente de la Farmacia Hospitalaria y preludio de la separación de la Farmacia y la Medicina, representada por la civilización islámica después del siglo VII.

Siguiendo el hilo de la historia, me ha parecido sumamente interesante revisar cómo era el trabajo y el día a día de los boticarios de hospital de siglos pasados, que en algunos aspectos no difiere del todo de nuestro trabajo actual; su preocupación por tener las mejores materias primas para elaborar medicamentos de calidad y eficacia para los enfermos, el control del consumo de medicamentos, los errores de medicación y la docencia en hospitales, no son elementos nuevos del siglo XXI sino inherentes desde hace siglos a la profesión farmacéutica en los mismos.

En otros aspectos la Farmacia Hospitalaria del siglo XXI ha sufrido una transformación en base a la evolución legislativa que en este trabajo se expone. La situación de las farmacias de los hospitales en el siglo XIX y anteriores era del todo heterogénea: había hospitales con farmacia propia y farmacéutico a sueldo, hospitales con farmacia que no era de su propiedad sino del farmacéutico, incluso hospitales con farmacia fuera del recinto

hospitalario, constituyendo situaciones del todo variadas en las cuales se atendía a pacientes ingresados y no ingresados.

Pero ya en 1860, con las Ordenanzas de Farmacia, se estipula que las farmacias de hospital solo atenderán a pacientes ingresados en el mismo, norma que ha estado vigente más de 120 años.

Por otro lado, con la enorme evolución de la industria del medicamento acaecida en el siglo XX, la figura del farmacéutico experimenta un resurgir con fuerza en los hospitales, pues hace falta un profesional especializado que conozca los medicamentos nuevos que aparecen, cada vez más complejos y destinados a tratar enfermedades de elevada gravedad que hacen necesario una especial supervisión y seguimiento de su uso.

La Ley General de Sanidad de 1986 abre las puertas a la posible dispensación de medicamentos a pacientes no ingresados desde las farmacias de los hospitales, según dice su artículo 103: *"la custodia, conservación y dispensación de medicamentos corresponderá a... los Servicios de Farmacia de los hospitales...para su aplicación dentro de dichas instituciones o para los que exijan una particular vigilancia, supervisión y control del equipo multidisciplinar de atención a la salud."*

Este artículo abre un campo nuevo a la Farmacia Hospitalaria, hasta entonces desconocido, pues siguiendo la evolución de la normativa que iremos viendo, se crean las Unidades de Atención Farmacéutica a Pacientes Externos integradas en los Servicios de Farmacia de los hospitales, y destinadas a dispensar medicamentos a pacientes no ingresados. En poco

tiempo se produce un hecho relevante, pues el consumo de medicamentos por parte de los pacientes no ingresados supera, cada con vez mayor diferencia, al de los pacientes ingresados que había constituido tradicionalmente la razón de ser de la Farmacia Hospitalaria.

Con la transferencia en materia de sanidad a las Comunidades Autónomas, este hecho se agrava, pues lo que en un principio está restringido a medicamentos de uso hospitalario, poco a poco, por diversos motivos que iremos desgranando y por decisiones de las diversas Comunidades Autónomas, en nuestro caso la Comunidad de Madrid, se amplía a medicamentos de diagnóstico hospitalario, que en gran parte de los casos ha sido corroborado por la administración central del Estado a través de su Dirección General de Cartera Básica de Servicios del Sistema Nacional de Salud y Farmacia.

Por eso, llegados a este punto, hemos elegido un grupo de estos medicamentos de diagnóstico hospitalario que en su momento fueron restringidos a ser dispensados en la Farmacia Hospitalaria: los inhibidores de tirosina quinasa. Veremos cómo fue concebida la primera molécula del grupo, los que se desarrollaron a continuación y haremos un análisis de sus consumos y costes e indicaciones de uso en nuestro hospital, el Hospital Universitario Puerta de Hierro.

OBJETIVOS

Los objetivos que hemos propuesto al iniciar nuestro trabajo de investigación, han sido básicamente:

1. Llevar a cabo una revisión histórica-legislativa de la Farmacia Hospitalaria.
2. Estudiar la evolución de la Farmacia Hospitalaria a través de la normativa publicada durante el siglo XX, centrándonos en la nueva línea de trabajo que se abre con la dispensación a pacientes no ingresados
3. Estudiar la normativa de la Comunidad de Madrid referida a la dispensación de medicamentos en la Farmacia Hospitalaria a pacientes no ingresados y cómo ha influido en el consumo y optimización de recursos
4. Estudiar el trabajo del farmacéutico en la Unidad de Pacientes Externos del Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda
5. Analizar el consumo de los medicamentos de diagnóstico hospitalario Inhibidores de tirosina quinasa incluidos en el grupo ATC L01XE: Inhibidores directos de proteína quinasa entre los años 2008 y 2013, en dicho hospital.

CAPÍTULO 1

Antecedentes histórico-legislativos de la Farmacia Hospitalaria

1.1 Enfermedad y terapéutica en las civilizaciones antiguas

Desde su mismo origen, el hombre se ha preocupado por mantener la salud, aliviando sus enfermedades y las de sus semejantes con arreglo a sus posibilidades. Actualmente nos servimos de la paleopatología, como ciencia que nos proporciona el método de estudio de las enfermedades padecidas por las personas o animales de la antigüedad a través de restos fósiles, que evidencian los procesos patológicos.

Las enfermedades más comunes estudiadas de este modo se corresponden con traumatismos e infecciones fruto de la vida al aire libre. Existe poca evidencia de enfermedades degenerativas ya que la esperanza de vida no era muy alta. En cambio es muy común el estudio de enfermedades óseas como tumores, osteopatías, artrosis, fáciles de detectar en los restos óseos fosilizados, ya que son éstos la base fundamental de los estudios paleopatológicos por ser los elementos orgánicos más resistentes al paso del tiempo. Por eso mismo los procesos viscerales son los peor conocidos. Aun así, el estado de conservación de los huesos es muy variable y por tanto, variable el grado de información que puedan aportar, pues depende de multitud de factores, tales como el tipo de terreno donde se han hallado, la profundidad en que estaban, humedad y también el cuidado con que son excavados (Campillo, 1994). Gracias a la información aportada por los restos óseos llegados a nuestros días, tenemos constancia de trepanaciones hechas en cráneos para acceder al cerebro, con fines supuestamente terapéuticos (Aufderheide & Rodríguez-Martin , 1998).

Respecto a las primeras curaciones es posible que fueran puramente espontáneas, guiadas por el instinto de supervivencia, aplicado a la limpieza de heridas, uso de recursos naturales de su entorno, como plantas medicinales, barros o minerales. Con el uso, el conocimiento sobre plantas

medicinales y demás recursos, fue creciendo y evolucionando. Las plantas no se elegían por sus principios activos que lógicamente se desconocían, sino por su aspecto, color o forma, que eran interpretados por un individuo en concreto del grupo, al que se podría identificar como curandero (Esteve de Sagrera, 2006).

Podemos dividir la actividad terapéutica en dos líneas principales: el empirismo y la magia. El primer caso consiste en repetir acciones o uso de remedios que han sido favorables en casos anteriores parecidos. Una vez que el hombre primitivo fue consciente de los resultados obtenidos, después de una observación repetida de los efectos de ciertas sustancias sobre el cuerpo enfermo o dañado, fue asimilando un cierto conocimiento sobre estas sustancias, que se transmitía de generación en generación dando lugar al uso de remedios de forma consciente aunque no reflexiva, ya que desconocían el porqué de su uso y sólo sabían que funcionaban. Un ejemplo lo constituye la extracción de proyectiles penetrantes, reducción de fracturas o ingestión de plantas eméticas.

Por otro lado, para poder explicar los efectos mencionados, estas culturas se refugian en una mezcla de religión, magia y superstición que daba respuesta al efecto terapéutico y a la misteriosa acción de los remedios empleados, cuyo uso se rodeaba de todo un ritual de ensalmos y conjuros con gran escenificación que tenían gran importancia en la sugestión del enfermo para ser curado, llegando a ser a veces el único elemento de actuación terapéutica (González Nuñez, 2006). En este punto se tiene el convencimiento de que tanto lo bueno que provee la naturaleza, como lo malo, la enfermedad, viene de fuerzas invisibles para el hombre y superiores a él que sólo pueden ser manejadas en cierta forma mediante los ritos o ceremonias especiales. Así adquiere especial importancia cómo se usan los remedios (la ceremonia), quien los usa, (el hechicero) y en qué escenario los usa (acantilados, cimas de montañas...) (Laín Entralgo, 1993).

La aparición de la escritura, y con ello el inicio de la Historia, nos ha aportado mucha más documentación sobre las enfermedades que padecía el hombre y sus intentos de curación. Las primeras pruebas de escritura que nos han llegado pertenecen a la cultura mesopotámica, surgida en el suroeste asiático entre los ríos Tigris y Éufrates, de hecho Mesopotamia significa tierra entre ríos (en griego: "mesos" medio y "potamos" río). Esta cultura se desarrolló entre el 3.200 y 539 a. C., año en que el rey persa Ciro II conquista Babilonia.

Los mesopotámicos tenían una visión angustiosa del mundo dominado por demonios y fuerzas no controladas, a pesar de ello también se desarrolló la técnica, en el campo de la Farmacia y no solo lo mágico.

Escribían sobre barro húmedo con cañas afiladas dando lugar a caracteres cuneiformes. Estas tablillas se cocían, para su conservación, y se guardaban en bibliotecas, como la Biblioteca de Nínive, durante el reinado del rey Asurbanipal (668 a. C.) que contenía alrededor de 30.000 tablillas clasificadas por género (Civallero, 2013). Existen tablillas con listas de medicamentos, junto al nombre de la enfermedad en que se usan y la forma de aplicación. A los medicamentos los llamaban *bultu*, y estaban frecuentemente formados por vegetales. También conocían operaciones farmacéuticas como desecación, pulverización, tamización, cocción...etc. De estas tablillas surge el primer tratado de Medicina y Farmacia: la tablilla de Nippur, que es un recetario de un médico de Nippur que vivió en el tercer milenio antes de Cristo.

Las tablillas mesopotámicas no contienen alusión a la magia, son bastante objetivas. Contienen datos como el examen clínico del paciente, aspecto, palpación, temperatura corporal, diagnóstico y pronóstico. También es conocida la tablilla de Naboulé, dividida en tres columnas llenas de plantas medicinales en las que se indica el modo de preparación y partes de la planta con indicación de uso (Esteve de Sagrera, 2005).

Hammurabi, sexto rey de la dinastía mesopotámica (1780 a. C.), una vez conseguido el triunfo en la guerra, establece un estado mesopotámico proporcionando una lengua estatal, el acadio, y determina un código legislativo para todo el estado. Dicho código aparecía escrito en grandes piedras distribuidas por todo el territorio para dar a conocer la ley a todos los habitantes, eliminando los puntos de vista subjetivos de cada juez. Una muestra llegada a nuestros días es el Código de Hammurabi que data de 1700 a.C. Se representa en una gran estela de basalto escrita en idioma acadio. En el Código de Hammurabi, el dios Shamash entrega al rey Hammurabi un código de leyes generales entre las que se encuentra la primera regulación conocida de la Medicina, como por ejemplo, la descripción de las tarifas por los servicios médicos e incluso el castigo por los errores que los médicos pudiesen cometer, de acuerdo con la ley del Talió, encontrando casos tales como el que si un médico trata a un hombre libre y le provoca la muerte, o bien si le hace perder un ojo, se le cortará al médico la mano con la que ha operado al paciente. También recoge remedios mezclados con hechizos y conjuros destinados a la curación de enfermedades. (Puerto Sarmiento, 1997)



Ilustración 1. Código de Hammurabi. Museo del Louvre. París

En este periodo histórico, Farmacia y Medicina van de la mano unificados en una misma ciencia y ejercidos por una misma persona, la cual determinaba el diagnóstico y decidía el remedio adecuado, que preparaba y aplicaba él mismo. Así como médico y farmacéutico son una misma persona, los cirujanos constituían una entidad diferente y actuaban aparte y en menor consideración que los primeros (Folch Jou, 1972) (González Nuñez, 2006).

No lejos de Mesopotamia, y prácticamente en la misma época, encontramos la antigua cultura egipcia, también íntimamente ligada a un río, el Nilo. A lo largo de su valle se desarrolló hacia el cuarto milenio antes de Cristo una de las más importantes y fascinantes civilizaciones de la antigüedad.

El Nilo constituyó una fuente de vida y prosperidad para los habitantes del lugar, cuyas vidas avanzaban marcadas por el ritmo de sus crecidas. Si el agua no subía lo suficiente se reducían las áreas de cultivo y si crecían demasiado se arrasaban aldeas y tierras, así ha sido hasta épocas recientes en que se construyó la presa de Asuán en 1970.

El valle del Nilo era una zona con fauna muy variada, entre la que había numerosas especies de reptiles, serpientes venenosas, gran número de insectos y también escorpiones, por lo que era muy común sufrir picaduras entre los habitantes del lugar.

Los egipcios conocían la trasmisión de enfermedades infecciosas y la idea del contagio, representado en el paludismo, viruela o peste. Las enfermedades más abundantes eran las parasitosis intestinales adquiridas por el agua de bebida y las patologías oculares, como el tracoma, que estaba ampliamente instaurado, lo que propició un gran desarrollo de la terapia oftalmológica. Fabricaron por este motivo multitud de colirios que contenían sobre todo productos vegetales como áloe, hojas de ricino, loto, cenizas de dátiles, cebolla o azafrán. Para el glaucoma usaban sulfuro de arsénico y ébano mezclados con agua y para la conjuntivitis usaban plomo rojo, óxido de cobre y miel.

Las enfermedades eran interpretadas como castigo enviado por los dioses debido a las malas acciones cometidas, lo que justifica que sus médicos fueran sacerdotes. Entre el variado estamento de los dioses egipcios, encontramos a la diosa Isis, protectora de mujeres y niños que también se encargaba del cultivo de plantas medicinales. Isis instruyó a su hijo Horus en el secreto de la Farmacia, a éste se le atribuían poderes especiales sobre

todo al combatir envenenamientos por las picaduras de insectos o arácnidos anteriormente comentadas.

Anubis, era el dios farmacéutico, el que realizaba prescripciones, guardaba los medicamentos y vigilaba la cámara de embalsamamiento. Por encima de todos los dioses relacionados con la Medicina o la Farmacia estaba Thot, considerado como fundador de la Medicina, dios intelectual encargado de transmitir todas las ciencias a los hombres.

Todo o gran parte del conocimiento de la terapéutica egipcia viene del descubrimiento de una serie de papiros con textos médicos:

- Papiro de Ramesseum: compuesto hacia 1900 a. C. con recetas y fórmulas mágicas de contenido médico sobre la relajación de miembros rígidos, pediatría y ginecología.
- Papiro de Kahoun (1850 a. C.): con textos sobre ginecología, obstetricia, veterinaria y aritmética.
- Papiro de Ebers (1550 a. C.): es el más importante y el más largo con más de 20 metros de longitud escrito en 108 columnas, contiene multitud de recetas y descripciones clínicas, muchas de ellas referidas a temas oftalmológicos.
- Papiro de Edwin Smith (1550 a. C.): con contenido quirúrgico, muy preciso en sus descripciones, también incluye alguna receta mágica.
- Papiro de Hearst (1550 a. C.): con descripciones médicas, quirúrgicas y fórmulas terapéuticas.
- Papiro de Londres (1350 a. C.): desordenado conjunto de recetas y fórmulas mágicas sobre enfermedades de los ojos, de las mujeres y de las quemaduras.
- Papiro de Berlín (1300 a. C.): son buenas sus descripciones angiológicas.
- Papiro de Chester Beatty (1300 a. C.): con recetas y fórmulas variadas en las que destaca un tratado de proctología.

- Papiro de Carlsberg (1200 a. C.): con enfermedades oculares y pronósticos obstétricos (Laín Entralgo, 1993) (Puerto Sarmiento, 1997).

Se tiene también noticia de lugares para la recuperación de enfermos, una especie de sanatorios para aislar a los afectados de lepra, tisis o mal venéreo.

En muchos templos, aparte de la escuela de escribas, se encontraban también las denominadas Casas de Vida, en donde la principal enseñanza era la Medicina.

Las Casas de Vida tenían secciones destinadas a la preparación de medicamentos, en los que llevaban a cabo multitud de operaciones farmacéuticas, como la molienda, las infusiones, las filtraciones, las decocciones...ayudados de material como morteros, tamices, cucharones, espátulas o balanzas. Después de prepararlos, los guardaban en recipientes de barro, vidrio o alabastro, similares a botes de las farmacias de épocas muy posteriores. A los médicos encargados de preparar los medicamentos se les llamaba *urma* y anteriormente *pha-ar-maki*. Llegaron a fabricar píldoras, pastillas, supositorios, inhalaciones, emplastos, pomadas, ungüentos y colirios (Gómez Caamaño, 1990) (Folch Jou, 1972) (González Nuñez, 2006).

1.2 El milagro griego. La racionalización de la terapéutica

Entrando de lleno en el Mediterráneo, se desarrolló en los siglos VI y V a. C. la cultura griega. Una cultura integral, generadora de unas ideas y conocimientos que se aplicaron a todos los ámbitos de la vida, como la Filosofía, la Astronomía, las Matemáticas, el Arte, la Medicina, la Arquitectura...y que han ejercido influencia en importantes culturas inmediatamente posteriores, como la romana, y hasta la actualidad.

La cultura griega constituye un punto importante en este estudio, ya que es aquí donde por primera vez aparece desarrollada la idea de los hospitales.

Pero dediquemos un momento primero a conocer a los habitantes del Olimpo relacionados con temas sanitarios. Entre todas las deidades griegas, el más importante para el tema que nos ocupa es Asclepias, dios de la Medicina. Asclepias era hijo de Apolo y de una mujer mortal llamada Coronis, la cual dio a luz a Asclepias mediante cesárea después de muerta. Asclepias aprendió del centauro Quirón el arte de la Medicina, superando a su maestro. Era tanta su habilidad para curar, que desató la ira de Hades, dios del inframundo, por impedir o incluso resucitar a personas destinadas a morir, por ello Zeus desató un rayo de oro contra él y lo mató. Apolo intercedió por su hijo, que era mitad dios y mitad humano, por lo que fue deificado y llegó al Olimpo.

Asclepias tuvo varios hijos, entre los que más nos interesa está Hygea, diosa de la Higiene, y Panacea, patrocinadora de los remedios infalibles.

El símbolo de la Farmacia, la copa con la serpiente enrollada, está íntimamente ligado a Hygea. Es la copa de Hygea, el recipiente donde se vierten las fuerzas curativas de la naturaleza para transformarse en medicamentos. Son medicamentos, pero también venenos, ya que medicamento es un veneno que cura dependiendo de la dosis, la enfermedad y el enfermo. Los griegos definieron el medicamento como toda

sustancia capaz de producir una alteración en el organismo. Dicha alteración, si está bien dirigida curará, pero si no, puede hacer daño.

La copa de Hygea se une idóneamente a la serpiente, animal frío, reptante y venenoso. Veneno → Medicamento. La serpiente no sólo simboliza el mal, si no el mal convertido en bien, enlazando la ambigüedad del medicamento-veneno. Por si misma es reptante, fría, venenosa, pero anudada a la copa es símbolo universal de curación y de vida. Esta simbología trasciende la cultura griega ya que aparece también en las más viejas civilizaciones. Los mesopotámicos utilizaban el símbolo de dos serpientes entrelazadas para simbolizar la curación (Esteve de Sagrera, 1987).



Ilustración 2. Copa de Hygea en las ruinas de Éfeso (actual Turquía). Foto de Elena García. 2011

En honor de Asclepias se construyen numerosos templos, que por sus funciones se les puede considerar los primeros sanatorios, los primeros

hospitales. Eran lugares enclavados en entornos idílicos, de bonito paisaje, tranquilos, con abundante agua, muchas veces aguas termales, de clima agradable, en los que se llevaba un estilo de vida higiénico y saludable y en cuyos recintos también se construían gimnasios, baños y teatros, lo que contribuía en gran medida a la curación de enfermos. Son ejemplo de ello los de Epidauro o Pérgamo que veremos a continuación.

No todos los enfermos podían entrar en estos centros. Antes de entrar, los médicos-sacerdotes los examinaban y admitían únicamente a los que creían con posibilidades de curarse, dejando fuera a los que estimaban incurables. Lo primero al recibir a los enfermos era someterles a una dieta purgativa con baños y ausencia de vino y ciertos alimentos. Una vez pasado este periodo, podían entrar en el templo, donde se endurecía la dieta y pasaban a participar en ceremonias de culto con plegarias y narración de curaciones anteriores, mediadas por un dios. Por último pasaban dos noches durmiendo dentro del templo durante las cuales intervenían los sacerdotes vestidos con máscaras de los dioses y acompañados de perros y serpientes. La terapéutica se basaba en el sueño hipnótico y sugestivo, sometimiento a dieta y vida relajada entre baños y masajes (Puerto Sarmiento, 1997).



**Ilustración 3. Túnel para la interpretación de los sueños en el Asclepeion de Pérgamo.
Foto de Elena García. 2011**

Uno de los más conocidos es el *Asclepeion* de Pérgamo, en la actual Turquía, que comenzó a funcionar en el siglo IV a d C. aunque la mayoría de los restos que quedan actualmente provienen del siglo I de nuestra era.

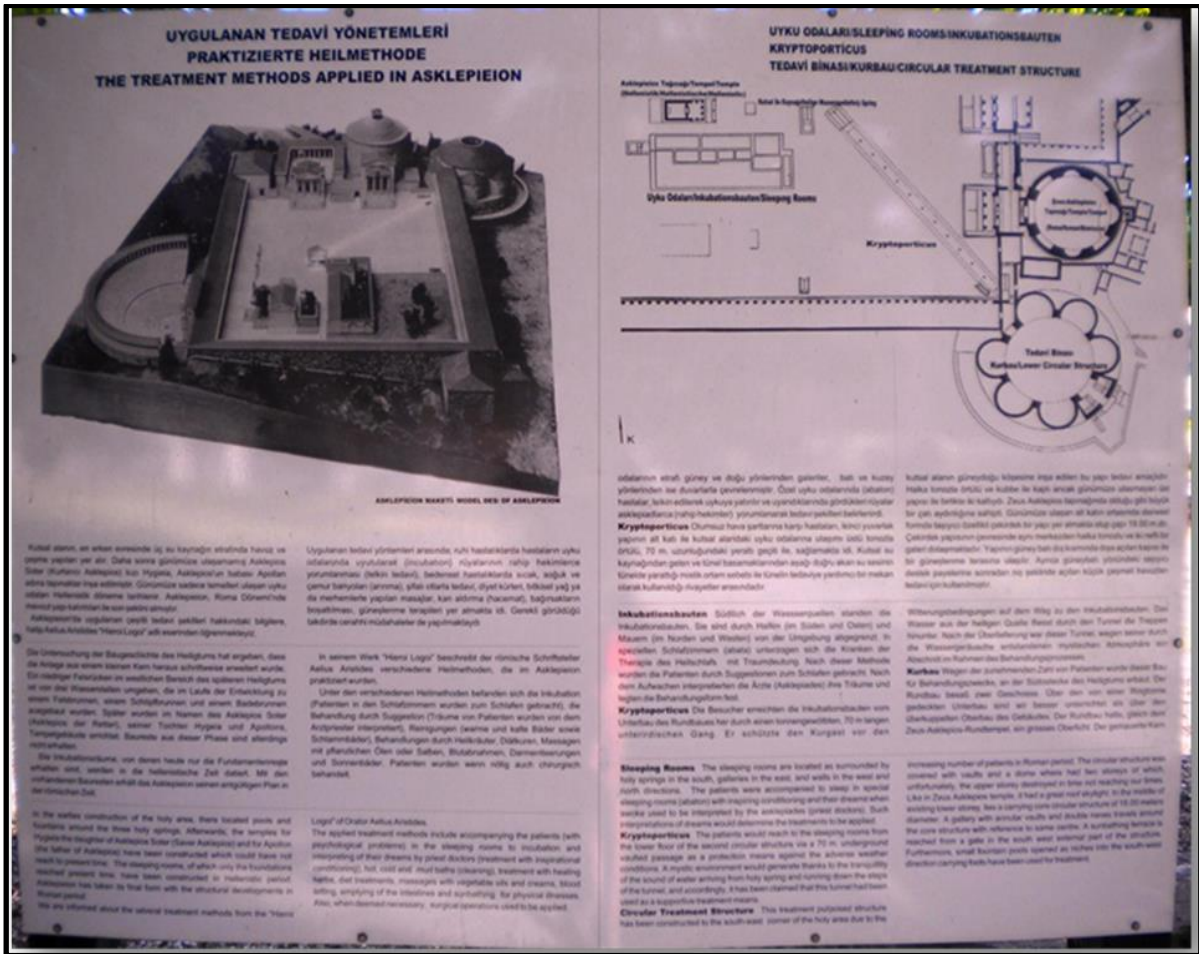


Ilustración 4. Estructura del Asclepeion de Pérgamo. Foto de Elena García. 2011

Otro establecimiento sanitario de la Grecia clásica fueron los *Iatreion*, lugar donde se concentraba clínica, quirófano y rebotica provista de todo tipo de utensilios para preparar medicamentos: hornillos, balanzas, vasos, morteros, molinos, prensas, tamices, botes...

Una de las escuelas médicas más importantes de la Grecia clásica fue la Escuela de Cos, con un personaje emblemático: Hipócrates (siglo V a de C). Poco se sabe de su vida, y según algunos autores quizá no llegara a existir, otros afirman que perteneció a una familia de asclepiades, pero sí ha trascendido a través de los siglos su manera de hacer Medicina. Logró eliminar toda relación religiosa de la práctica médica y aportar una nueva

visión de la enfermedad a través de la observación del enfermo con los cinco sentidos: la vista le sirve para ver el aspecto del enfermo, si tiene parecido con hombres sanos o si por el contrario presenta la denominada *facies hipocrática*: nariz afilada, ojos hundidos, orejas frías y contraídas y rostro de piel dura y lívida. También observa las sustancias excretadas por el cuerpo: heces, orina, sudor, sangre... Con el oído le ausculta y escucha su relato sobre la enfermedad. Con el tacto determina los puntos dolorosos y la fiebre. Con la nariz determina olores típicos de cada enfermedad y por último, con el gusto prueba la orina para ver si está dulce o no. Surge así el enfermo como protagonista para obtener la curación, mientras el médico aporta todo su conocimiento para conseguirla.

La Escuela de Cos tiene en cuenta los cuatro humores: sangre, flema, bilis amarilla y bilis negra, considerando que la salud corresponde a un estado de equilibrio entre todos ellos. El problema no es la enfermedad que tenga un hombre, sino en que estado se encuentra el hombre que sufre esa enfermedad (Gómez Caamaño, 1990).

De todo este estudio pormenorizado que hace con los enfermos surge por primera vez la *historia clínica*, instrumento de vital importancia en la profesión médico-farmacéutica.

Como curiosidad cabe destacar el conocido Juramento Hipocrático, compendio de ética médica característica de esta escuela, o quizá anterior, pues ya la escuela Pitagórica sometía a sus discípulos a normas estrictas de ética acompañadas de un juramento. En el Juramento Hipocrático se tenía presente el principio de hacer el bien al enfermo sin perjudicarlo, así como limitar sus actuaciones en enfermedades que no tenían solución.

En el siglo II a. C., después de la victoria total sobre los cartagineses, comandados por Aníbal, el poder de Roma se extiende rápidamente por toda la zona mediterránea. Así como en cuanto a poderío y desarrollo militar fueron enormes, en cuanto a ciencia y arte fueron continuadores de la cultura griega, pasando a heredar todos sus principios, incluso sus dioses, que adoptaron como propios latinizándoles el nombre, como por ejemplo Asclepias, que se llamará a partir de ahora Esculapio.

Este gran poder militar tenía su pilar en las conocidas legiones romanas. Durante las numerosas batallas que llevaban a cabo las legiones, constituía gran preocupación de los altos mandos el hecho de que muriesen más soldados por falta de cuidados posteriores a la batalla que los muertos en la propia batalla, lo cual dio origen a una cierta organización sanitaria que fue avanzando y perfeccionándose poco a poco. Al principio, cuando las batallas eran próximas a Roma, los heridos eran transportados a la ciudad donde eran atendidos en las casas de los patricios. Más tarde, con la expansión de territorios, no es posible el traslado de los mismos, y van surgiendo hospitales de campaña móviles en los que es posible que los soldados heridos descansen y sean atendidos en espera de evacuación o reincorporación a filas. Con el tiempo se fueron perfeccionando y dieron lugar a los llamados *Valetudinaria* (del latín *valetudinarius*, que significa enfermo), los cuales podían ser fijos o móviles y disponían de una estructura con estancias que daban a un corredor central con farmacia, cocina y abundante agua. Se localizaban integrados en el campamento militar, en retaguardia y separados de la zona de reparación de armas para que los ruidos no molestasen a los enfermos (Gómez Rodríguez, 2013) (González, et al., 2005).

De forma paralela a los *Iatreyon* griegos, en Roma aparecen las *Medicatrinas*, lugares en los que de igual manera se practica la Medicina y la Farmacia por la misma persona, con dependencias habilitadas para la visita de enfermos, para la elaboración de medicamentos y para la dispensación de los mismos. Medicamentos que eran fabricados por el médico y del que sólo él conocía su composición exacta.

Uno de los campos más avanzados fueron la cirugía y la higiene, ya que a pesar de desconocer la relación de los gérmenes con las enfermedades, hervían siempre los instrumentos antes de usarlos y no usaban los mismos en un enfermo y otro sin antes hervirlos.

Durante la época de esplendor de Roma surgen nombres importantes en relación a la práctica de la Medicina-Farmacología:

Asclepiades, médico griego que se establece en Roma a comienzos del siglo I a de C. Es considerado como el primer higienista de la antigüedad y precursor de la Escuela Metódica, cuyos principales remedios eran la gimnasia, los masajes y la hidroterapia, criticando las sangrías y las purgas. En cuanto a los medicamentos, los dividió en laxantes y astringentes pero no era muy partidario de su uso.

Aproximadamente en las mismas fechas surge otra escuela, la Escuela Pneumática creada por Ateneo de Atalia y un poco más tarde la Escuela Ecléptica, que sin una doctrina claramente definida recogía lo que estimaba mejor de cada escuela.

Un personaje importante de esta época fue Pedacio Dioscórides, nacido en Sicilia en el siglo I a de C. precisamente médico militar, quizá uno de los que trabajó en los anteriormente mencionados *Valetudinaria*. Viajó por todo el Imperio Romano junto a las legiones y fue recogiendo plantas y clasificándolas en relación a sus propiedades medicinales.

Todos sus trabajos quedan recogidos en su obra *Materia Médica*, primer texto enciclopédico de interés exclusivamente farmacéutico, y de gran influencia en épocas posteriores, incluso recientes. Fue conocida y difundida en Bizancio y en el mundo islámico y cristiano. Durante el Renacimiento se tradujo a numerosas lenguas, lo que contribuyó aún más a su difusión. La primera traducción al castellano fue realizada por un protomédico de la corte de Felipe II, Andrés Laguna (Segovia, 1499). Se sabe que Cervantes tenía en su biblioteca un ejemplar de esta obra y que la utilizó para

documentarse sobre temas farmacéuticos de los que habla en sus obras, no solo en El Quijote si no en varias más, por ejemplo al hablar de las propiedades terapéuticas del romero en el tratamiento de heridas y traumatismos o de los efectos del opio (López Muñoz, et al., 2008).

Para su redacción, Dioscórides, se basó en la propia experiencia y también en bibliografía ya existente. Cita más de seiscientas plantas, noventa productos minerales y treinta y cinco animales. En cada objeto proporciona el nombre en griego y sus sinónimos otras lenguas.

Respecto a las plantas medicinales, considera muy importante su observación en el medio natural y se extiende en el estudio y preparación de medicamentos resaltando la importancia de saber el momento en que las plantas permanecen activas desde el punto de vista medicinal y cual es la parte de la planta que tiene actividad. Resalta la experiencia personal en la preparación de medicamentos ocupándose también de su correcta conservación, para lo que utiliza cajas de madera para guardar vegetales, vasos de latón o estaño para medicamentos destinados a los ojos y vasos de plata o vidrio para medicamentos húmedos (Puerto Sarmiento, 1997).

Respecto a minerales, cita el cobre y el plomo y preparaciones simples como la extracción de mercurio a partir del cinabrio.

También explica sobre operaciones farmacéuticas, como la maceración y la evaporación para la extracción de extractos y el encapsulado de polvos mediante la utilización de piel de habas a modo de cápsula (Esteva de Sagrera, 2005).

La obra está dividida en cinco libros:

- Medicinas aromáticas, de los aceites, de los ungüentos, de los árboles y finalmente de los licores, gomas y frutos que de ellos nacen.
- De los animales, de la miel, de la leche, de la manteca, de las legumbres y de las hortalizas.

- De las raíces, zumos, hierbas y simientes domésticas ordinarias a la vida del hombre.
- De las otras especies de plantas y raíces que restan.
- De las suertes de vinos y de los minerales (Gómez Caamaño, 1990)

Su influencia en la Farmacia queda manifiesta por su perdurabilidad en el tiempo, su influencia en numerosas farmacopeas y su estudio obligatorio en la enseñanza farmacéutica a lo largo de los siglos.

Podríamos decir, concluyendo este punto, con palabras de J. Esteva de Sagra que *"la farmacia de los tiempos remotos se extravía menos que la medicina, las observaciones sobre los medicamentos sobreviven a las teorías sobre la enfermedad, siendo éste un resultado del predominio de la filosofía en la medicina anterior a la experimentación. Cuando el sistema filosófico se desmorona, cae con él la ciencia médica, mientras que la farmacia, que no depende de la filosofía, no se ve afectada por los vaivenes de ésta"*.

Entrando ya en el siglo II de nuestra era aparece alguien de gran trascendencia para la Farmacia y la Medicina aún en nuestros días: Galeno.

Galeno nació en Pérgamo, en donde estaba abierta una de las bibliotecas más importantes de la antigüedad. Precisamente allí se empezó a utilizar el pergamino. Cuenta la leyenda que Alejandría dejó de suministrar papiro para evitar que la biblioteca de Pérgamo rivalizara con la suya y por necesidad desarrollaron el pergamino.

También en Pérgamo estaba el más renombrado templo a Esculapio de esa época: el *Asclepeion* de Pérgamo nombrado anteriormente y donde Galeno ejerció como médico.

En este ambiente nace Galeno, en una familia acomodada, y ya desde muy joven comenzó a estudiar Medicina.

La vida y obra de Galeno, fiel seguidor de Aristóteles, es muy conocida y se considera la máxima expresión de la Medicina antigua y el inicio de la terapéutica racional. Pero en este estudio nos centraremos básicamente en la parte relacionada con la Farmacia que tanta trascendencia ha tenido en los siglos posteriores para nuestra profesión.

Para Galeno, las enfermedades se deben a un desequilibrio de los humores constitutivos del cuerpo o a la corrupción de los mismos o a alteraciones de partes del cuerpo como arterias, huesos, cerebro, corazón...descartando totalmente las causas místico-religiosas. Por ello dio gran importancia al conocimiento de los medicamentos, los cuales podían actuar sobre estos humores y modificarlos. Diferencia claramente entre alimentos, medicamentos y venenos. Para Galeno, los alimentos no causan alteraciones en el organismo y tienen una acción leve y benéfica. Los medicamentos, casi todos ellos provenientes del reino vegetal, tienen una acción modificadora sobre los humores, intensa pero no destructiva. Por último los venenos, casi todos ellos del reino mineral, tienen sobre el cuerpo acción enérgica y destructiva.

Introduce el concepto de cualidad y grado, ya que un medicamento puede ser caliente, frío, húmedo o seco hasta en cuatro grados. También habla de potencia y acto. Para actuar, los medicamentos requieren ser usados en su dosis correcta y con un método adecuado de administración. Así, teniendo en cuenta su máxima para los contrarios, para curar una enfermedad caliente en tercer grado habría que usar un medicamento frío en tercer grado que contrarrestase adecuadamente a la enfermedad. Si no se encontrara un medicamento así, habría que mezclarlo con otros para modificar sus características y llegar al grado adecuado y además añadirle un excipiente para obtener la forma farmacéutica adecuada a su aplicación.

Se describen tres tipos de medicamentos, según Galeno:

- Medicamentos que actúan solo sobre una cualidad elemental: el frío, el calor, la sequedad o la humedad.
- Medicamentos que actúan sobre dos propiedades elementales: sirven para enfermedades producidas por más de una cualidad.
- Medicamentos específicos, con actividad propia e independientes de la teoría humoral: eméticos (elébora, mezclas nauseabundas), astringentes (queso, castañas, vino picado), diuréticos (apio, perejil), antídotos, purgantes e hipnóticos (Esteve de Sagrera, 2005)

Surge de esta manera la polifarmacia científica y su gusto por las fórmulas ya antiguas, en especial por la famosa *Triaca Magna* que tenía fama de ser el mejor antídoto de la época (*theriacus*, *theriaca* significa contraveneno en latín). La *Triaca* era el polifármaco por excelencia, compuesto por innumerables simples de naturaleza animal, vegetal y mineral y que se ha usado de forma constante desde entonces y hasta mediados del siglo XX, además con gran prestigio, cosa difícil de entender desde nuestro punto de vista actual, científico y basado en la evidencia. Habló de ella Galeno, en su obra *De Theriaca ad Pisonem* en donde daba gran protagonismo a las víboras y su manera de prepararlas para ser utilizadas en tan importante remedio (Puerto Sarmiento, 2009).

Todas las fórmulas compuestas de Galeno llevaban junto a las sustancias activas, el coadyuvante, el correctivo y el excipiente (Gómez Caamaño, 1990).

Elabora numerosos tipos de formas farmacéuticas, tales como cocimientos, infusiones, pastillas, píldoras, polvos, colutorios, electuarios, extractos, inhalaciones, supositorios, linimentos o cataplasmas.

El siglo II, durante el que se desarrolla la vida y obra de Galeno, fue el de mayor esplendor y extensión del Imperio Romano. En contrapartida, existía la amenaza de los pueblos bárbaros, que obligaba a mantener en activo a

un poderoso y costoso ejército, una gran crisis social manifestada en las provincias más pobres del Imperio y también una gran crisis económica motivada por la gran subida de impuestos requerida sobre todo para mantener al ejército. Aparece la inflación, desempleo, revueltas sociales incontroladas, desabastecimiento, hambrunas y el mercado negro.

A la muerte del emperador Teodosio en el año 395, se divide el imperio entre sus dos hijos: Arcadio, al que le correspondió el Imperio Romano de Oriente y Honorio, al que le correspondió el Imperio Romano de Occidente. Más tarde el Imperio Romano de Occidente cae en manos de los pueblos bárbaros en el año 476 y Constantinopla, la capital del Imperio Romano de Oriente cae en 1435 en manos de los turcos otomanos, poniendo punto y final a la Edad Media y dando paso al Renacimiento (González Nuñez, 2006).

Mientras en Occidente se da paso a la Edad Media con todo lo que ello supone en cuanto a organización social y cultural, en Oriente no ocurrió tal, si no que se conservaron las formas sociales de vida características de la Edad Antigua. Bizancio fue durante todos esos siglos depositario de los textos clásicos sin prácticamente aporte original (Guerra , 2007).

Pero curiosamente en lo que sí avanzaron considerablemente es en nuestro tema objeto de estudio: la Farmacia Hospitalaria, que aparece ya como parte integrante del hospital bizantino, plenamente desarrollado en el siglo VI. Al igual que las ciudades griegas y romanas poseían ciertos edificios emblemáticos como teatros, termas o templos, ahora las ciudades del oriente cristiano estarán configuradas con iglesias, hospitales e instituciones benéficas.

La palabra *Xenon*, que viene del término griego *xénos* y significa extranjero, fue utilizada para designar a los albergues que incluía cuidados médicos para los necesitados, y más tarde a los propios hospitales. Así, tenemos el Sampson Xenon de Constantinopla, con una amplia plantilla de médicos y

cirujanos y también especialistas en preparaciones de medicamentos (a partir de ahora los denominaremos boticarios).

En 1136 fue fundado el Monasterio del Pantokrator por Juan II Comneno en Constantinopla, junto a él, el Pantokrator Xenon, un hospital de cincuenta camas agrupadas en secciones según patologías, como cirugías, enfermedades oculares o intestinales y también separación para mujeres. En su época de mayor esplendor estuvo atendido por diecisiete médicos y seis boticarios, poseía también biblioteca y salón de conferencias y un médico especialmente contratado para enseñar a los estudiantes. Este hospital además atendía pacientes no ingresados.

En sus comienzos, los hospitales bizantinos estaban dedicados a los pobres, pero según fueron trabajando en ellos médicos y boticarios de prestigio, comenzaron a ser utilizados también por las clases altas. A pesar de esto eran instituciones sin ánimo de lucro, de ideales filántropos, que alcanzaron altos niveles de excelencia y se financiaron con donaciones, rentas e impuestos gestionados por la Iglesia y la burocracia imperial. Su nivel científico fue mucho mayor que el alcanzado por los hospitales coetáneos del occidente cristiano (González, et al., 2005).

1.3 Cultura Islámica. Primeras Farmacias Hospitalarias

La nueva religión monoteísta fundada por Mahoma (570 d. C), irrumpe con fuerza a partir del año 622, año de la Hégira. Los árabes se expanden rápidamente a base de conquistas fulminantes que los llevan a establecer su religión y cultura por gran parte de Oriente y Occidente.

Bajo la cultura árabe florece la Medicina y la Farmacia. Se recogen, asimilan y traducen los textos clásicos, generando una Medicina de origen clásico que llega a su culminación entre los árabes.

La farmacología de los árabes alcanza el máximo de sus posibilidades a partir de los criterios griegos, desarrollando una farmacología matemática que trata de encontrar la relación que existe entre los grados de las cualidades de los medicamentos y su actividad en el organismo. La Farmacia árabe estuvo muy influenciada por la alquimia, llevándose a cabo operaciones farmacéuticas tales como la destilación, sublimación, calcinación, filtración, cocción e infusión. Comenzaron a usar medicamentos como la nuez vómica, tamarindo, sen, casia, azafrán o sándalo. Inventaron una nueva forma farmacéutica enormemente usada hasta la actualidad: los jarabes, que surgieron al sustituir la miel por el azúcar como excipiente. También fabricaban píldoras, pomadas y pastillas que incluso llevaban grabado el nombre del medicamento.

Para conservar los medicamentos empleaban los albarelos, recipientes de cerámica, alargados y más estrechos en la parte central para facilitar el manejo, con tapa e inscripción referente a su contenido.

El autor más famoso de todos los que escribieron sobre Farmacia fue Mesué, conocido como el Príncipe de la Farmacia o Evangelista de los farmacéuticos. Su obra es conocida solo por sus traducciones latinas, pues fue publicada por primera vez en Venecia en 1471, se titula *De medicinis universalibus et particularibus*, y la parte más interesante es *Antidotarium sive Grabddin medicamentorum compositum*, más conocida como los

Cánones de Mesué donde explica multitud de instrucciones farmacéuticas con gran detalle en su *modus operandi* (Puerto Sarmiento, 1997).

Esta obra ha sido de gran influencia en siglos posteriores, como comenta Hernández de Gregorio, importante farmacéutico del siglo XIX, en sus *Anales histórico-políticos de la Medicina, Cirugía y Farmacia*. El estudio de los *Cánones de Mesue* era parte principal para aprobar el examen de boticario en tiempos de Felipe II (Gómez Caamaño, 1990).

La Farmacia árabe, que adquiere gran importancia, desarrollo y complejidad, comienza a despegarse de la Medicina y a ser una ciencia independiente de la que había sido su íntima compañera. No fue una separación legislada de las dos profesiones, fue más bien una separación del ejercicio material. Los médicos, agobiados por el alto nivel alcanzado en la preparación de medicamentos, la fatiga de visitar enfermos, de diagnosticar y de tratar la enfermedad, necesitan ayuda en su trabajo. Esta ayuda vendrá dada en parte por el desarrollo comentado anteriormente de la alquimia. Los practicantes de la alquimia tenían gran soltura en el manejo de útiles de laboratorio, con lo que para ellos era fácil llevar a cabo operaciones básicas como sublimación y destilación. Los médicos poco a poco fueron dejando en sus manos la preparación de medicamentos.

Con el pasar de los años, el proceso de que los médicos dejaran en manos de otras personas la preparación de medicamentos hizo necesario desarrollar una serie de normas que garantizaran un entendimiento entre todos los preparadores y también con los médicos. Por ello se crearon los *al-akrâbâdin* o su latinización grabadines, como el comentado anteriormente. En ellos se describían las operaciones farmacéuticas y como llevarlas a cabo. Son conocidos los de Sabur ben Sahl, médico del Hospital de Gundishapur, y el del boticario judío Abou'l Mouna ibn Abi Nasr titulado *Manual de Oficina* en el que se habla sobre preparación de medicamentos. También se escribieron formularios de hospitales, como el del médico judío Ibn Abi-l-Bayan, que lo distribuye en doce capítulos donde explica las

principales formas farmacéuticas utilizadas en el mundo árabe (Puerto Sarmiento, 1997).

Todos los preparadores de medicamentos deben seguir estas pautas y ya no se permite que cada uno tenga su manera de actuar. Se crea un cuerpo disciplinado de preparadores que siguen las normas establecidas, lo que da cierta forma a una incipiente profesión de boticario (Gómez Caamaño, 1990).

El gran desarrollo de los hospitales árabes, llamados *Bimaristan*, también jugó un papel importante en la incipiente separación de Medicina y Farmacia, a la vez que un desarrollo en la Farmacia Hospitalaria. Como ejemplo tenemos el Hospital de Gundishapur que seguía en modelo bizantino y disponía de farmacia (siglo VII). El primer hospital más famoso del Islam fue fundado en Damasco en el año 707. La construcción de hospitales se generalizó y en poco más de cien años se crearon cinco hospitales en Bagdad.

Estos aparecen como grandes y complejos edificios en los que adquiría especial relevancia la farmacia, por llevar a cabo el suministro de medicamentos. Junto a ella, se encontraban los huertos, donde se cultivaban las plantas medicinales que después eran utilizadas en la elaboración de medicamentos, siguiendo las normas consensuadas descritas en los grabadines.

Ejemplo de ello son el Hospital Nuri de Damasco en el que existía una farmacia muy bien dotada ya en el siglo IX o el Hospital de Marrakesh fundado por Almazor en el siglo XII que disponía de una plantilla de farmacéuticos, a los que se denominaba *sayadila*, que elaboraban los medicamentos recetados por los médicos y los dispensaban, a la vez que cuidaban de la farmacia y del huerto supervisando el cultivo de las plantas medicinales.

La calidad de los medicamentos era comprobada por los *muhtasib*, inspectores que velaban por evitar los posibles fraudes y adulteraciones, ya que tan grande era el desarrollo de la ciencia y la cultura como los engaños y estafas (Laín Entralgo, 1972).

También en estos hospitales se llevaban a cabo registros de las drogas y recetas utilizadas y probadas en enfermos, como un preludio de lo que hoy en día son los ensayos clínicos. Se seguían una serie de protocolos:

- La enfermedad contra la que se ensaya el medicamento ha de ser simple, pues en caso contrario el ensayo no es válido.
- La virtud del medicamento ha de guardar una relación calculable con el grado de enfermedad.
- El efecto del medicamento se debe poder apreciar inmediatamente después de su aplicación. En caso contrario, la acción producida no se atribuye al fármaco.
- El medicamento ha de manifestar su efecto en todas las personas y circunstancias en que se ensaye.
- Hay que comparar el efecto causado por el medicamento en las personas con la acción producida en los animales. (Esteve de Sagrera, 2005)

1.3.1. Occidente islámico: Al Ándalus

El elevado grado de desarrollo hospitalario en Oriente no fue paralelo en el Occidente islámico, territorio correspondiente a la península ibérica, denominada Al Ándalus. La farmacología tenía gran importancia pero existe poca documentación sobre la actividad de los *sayadila*, debido posiblemente al retraso en la instalación de los *Bimaristanes*, pues el primero no se estableció hasta el S. XIV en Granada (Puerto Sarmiento, 1997). Aun así la Farmacia tuvo su papel, desarrollado en parte por las *farmacias de palacio*.

Los grandes palacios de Al Andalus tenían su zona destinada para el trabajo de médicos y muchas de estas eran verdaderas farmacias, donde se preparaban los medicamentos para la corte y también para los pobres y enfermos que lo necesitasen.

La residencia del califa Abderramán III en Medina Azahara contó con una gran farmacia atendida por doce jóvenes bajo la supervisión de Ahmed al-Harrani, científico andalusí de la época formando un equipo médico-farmacéutico semejante al de los hospitales orientales (González Nuñez, 2006).

1.4 Separación de las ciencias médicas. Albores de la Farmacia Hospitalaria

Mientras tanto, la parte occidental del extinto Imperio Romano estaba sufriendo un proceso de descomposición política, toda Europa estaba sometida a los pueblos bárbaros y las guerras eran constantes. El mapa político se complica, en Italia se asientan los ostrogodos y durante más de un siglo se mantienen tres capitales: Roma, gobernada por el Papa, Rávena, gobernada por Bizancio y Pavía gobernada por los lombardos.

Carlomagno (S.VIII-IX) lucha por reconstruir el Imperio Romano de Occidente y reconoce la supremacía de la Iglesia, lleva a cabo reformas en múltiples campos: política, cultura, economía y educación. Proporciona cierta estabilidad que no fue mantenida por sus sucesores.

Los normandos, después de asaltar territorios por toda Europa se asientan en Francia durante el siglo X. Los sajones llegan hasta las islas Británicas, pero son invadidos por los normandos en el siglo XI.

Mientras, en España, se establecen los visigodos, que fueron rápidamente romanizados, adquiriendo el cristianismo como religión, hasta el 711 en que son derrotados por los musulmanes.

Ante toda esta situación de inestabilidad social, en Europa, sobre todo Francia y Alemania, surge una nueva organización política denominada feudalismo, en el cual se establece una relación entre un vasallo y un señor. El vasallo trabaja las tierras que son de su señor y le proporciona unos beneficios, mientras que el señor tiene deberes de protección hacia sus vasallos. Aparte de la realeza y los nobles, la Iglesia también participó de este sistema, en el caso de muchos monasterios.

El feudalismo hizo que las ciudades se fueran despoblando y quedaran como simples centros administrativos, lo que dificultó el establecimiento de hospitales como los que hemos visto del modelo bizantino. Todo esto, unido a la escasez de médicos laicos, hizo que la Iglesia asumiera prácticamente

por entero la asistencia a los enfermos y necesitados siguiendo el mandamiento ético del cristianismo.

Tenemos constancia, no obstante, de un hospital urbano cerca de Roma en la playa de Ostia, fundado por Fabiola de Roma o Santa Fabiola, mujer romana, del siglo IV, de vida mundana, egoísta y arrogante que por diversas circunstancias se convirtió al cristianismo, donó todo su dinero a los pobres y dedicó gran parte de su vida a cuidar a enfermos. Participó activamente en la fundación del hospital del que hablamos y constituye el primer antecedente documentado de la «medicina social» de Occidente que hizo de ella una de las mujeres más famosas en el ejercicio de la enfermería. He aquí un fragmento de una carta de San Jerónimo, al que conoció personalmente y con el que trabajó en Palestina:

"Ha sido la primera que ha construido un hospital para acoger a todos los enfermos que encontraba por las calles: narices corroídas, ojos vacíos, pies y manos secas, vientres hinchados, piernas esqueléticas, carnes podridas con un hormiguero de gusanos... Cuántas veces, personalmente ella ha cargado a enfermos de lepra... Les daba de comer y hacía beber a aquellos cadáveres vivientes una taza de caldo..." (Carta LXXVII) (Cremona, 1996).

Las excavaciones posteriores han revelado el plano y el arreglo de este edificio único en su tipo. Las habitaciones y los pasillos para los enfermos y los pobres se disponían ordenadamente en torno al cuerpo principal y los recintos se encontraban organizados según las diferentes clases de enfermos.

La fundación de los primeros hospitales cristianos respondía a fines caritativos para dar socorro y tratamiento a enfermos pobres. La existencia de botica en ellos es prácticamente constante, aunque no claramente diferenciada de la estancia del médico o enfermero (Gomis & Sánchez-Moscoso, 1997).

Desde el siglo VI hasta el XII los monjes, en sus monasterios rurales llevan a cabo la asistencia a los menesterosos, promovidos por San Benito (480-547) que funda el monasterio de Monte Cassino y dicta la Regla Benedictina, con la famosa frase "*ora et labora*" en el que se propone como modelo de vida la contemplación, encaminada a conseguir la santidad: "*Ante todo y sobre todo se ha de cuidar a los enfermos, sirviéndolos como si verdaderamente fuesen Cristo, porque Él mismo dijo: enfermo estuve y me visitásteis...Pero piensen también los enfermos, por su parte, que se les sirve así en honor a Dios y no sean impertinentes por sus exigencias caprichosas con los hermanos que les asisten, aunque también éstos deben soportales con paciencia... Se destinará un local especialmente dedicado a los enfermos y a su servicio un hermano temeroso de Dios, diligente y solícito que ofrecerá a los enfermos el uso del baño siempre que convinere: pero concédase con más dificultad a los sanos y a los jóvenes sobre todo. Concédase también el comer carne a los enfermos y los débiles a fin de que reparen fuerzas"* (Capítulo XXXVI Los hermanos enfermos. Regla Benedictina)

Más tarde se añade el trabajo, el estudio y la enseñanza, con lo que los monjes también comienzan a ejercer la Medicina y la Cirugía. También creó un hospital en el que se preparaban medicamentos y se experimentaba con ellos (Folch Jou, 1972).

Los monasterios y hospitales monásticos han sido uno de los ejes más importantes sobre los que se desarrolló la sanidad medieval. En ellos estaban las boticas monásticas en donde los monjes llevaban a cabo la elaboración artesanal de medicamentos. Solían estar situadas dentro del recinto del monasterio, cerca de la portería y dentro de la zona de clausura. En las inmediaciones se localizaba el huerto o jardín, donde cultivaban todo tipo de hierbas medicinales que recibían cuidados especiales en su cultivo, resguardándolas del viento y abiertas al sol, para que estuviesen en perfectas condiciones. Los monjes estudiaban sus ciclos de sembrado y recolección, y sus propiedades terapéuticas. Después de recolectarse, eran

desechadas a la sombra y guardadas hasta el momento de la elaboración de los medicamentos, los cuales se almacenaban en el botamen de la botica.

En ocasiones las plantas también eran utilizadas en la elaboración de licores, jarabes o vinos, a veces usados como reconstituyentes, mediante recetas secretas. El monje boticario dedicaba entre seis y ocho horas diarias al cuidado de la botica y del huerto.

Tenemos datos de la distribución ideal de un monasterio medieval gracias a un plano copiado en el año 820 y conservado en la Abadía de San Gall (Suiza), en el que se contempla un lugar adecuado para la conservación de medicamentos, el *armarium pigmentorum*, así como las plantas que habían de cultivarse en el jardín del monasterio. También se deduce que no había una persona dedicada exclusivamente a la preparación de dichos medicamentos, por la ausencia de una celda para su uso. Sí aparece en cambio la celda del médico, por lo que podemos pensar que él mismo cumplía las funciones de médico, cirujano y farmacéutico.

En este plano también se observa dos zonas diferenciadas para la asistencia, una para soberanos y ricos cerca del palacio del abad y otra para pobres y peregrinos junto a las puertas del monasterio (Laín Entralgo, 1972).

Esta diferenciación nos da idea de una posible asistencia discriminada según el tipo de enfermo y una explotación económica de la enfermedad, lo que indujo a cierto malestar entre los altos dignatarios eclesiásticos, ya que el espíritu inicial de asistencia caritativa a los enfermos se veía derivar por causa de intereses de tipo económico.

Por ese motivo, a partir del siglo XII, comienzan a publicarse prohibiciones para el ejercicio de la profesión médica de los monjes, por ejemplo el *Código de las Siete Partidas* del siglo XIII en el que se prohíbe aprender *física* a los religiosos. También el Sínodo de Ratisbona en 877 y el Concilio de Clermont en 1130 prohíben a los monjes el ejercicio de la Medicina pues

la relacionan, sobre todo este último, con dos pecados capitales: avaricia (por obtener dinero a cambio) y lujuria (por ver el cuerpo desnudo). Los Concilios de Reims en 1131, de Londres en 1138, de Letrán en 1139, de Montpellier en 1162 y de Paris en 1212 prohíben a los monjes el ejercicio de la Cirugía.

A pesar de ello no se logró el total abandono del ejercicio médico por los religiosos, aunque poco a poco fueron dedicándose más a actividades farmacéuticas que médicas, para cumplir con los mandatos de sus superiores y no desaprovechar sus instalaciones ni sus conocimientos.

Poco a poco asistimos a la separación oficial de Medicina y Farmacia, primero de forma local, en la villa de Arlés (Francia) por sus leyes municipales redactadas en 1162 y editadas en 1202 en las que se reglamentaba el ejercicio de las profesiones sanitarias. Posteriormente y más importante, por implicar a todo un reino e influir en el resto de Europa, en las *Ordenanzas Medicinales* de Federico II en 1240 para el Reino de las Dos Sicilias. En ellas se prohíbe establecer sociedad entre médico y boticario, así como que estos últimos harán sus preparaciones bajo la aprobación de los médicos y las dispensarán según prescripción médica.

No existe un único motivo de esta separación, si no varios:

- Motivos científicos: cada vez es más inviable que una misma persona lleve a cabo las funciones del médico y además preparador de medicamentos, con todos los conocimientos y especialización que se estaba alcanzando en este terreno. También es de destacar la influencia intelectual islámica y la asimilación de los ensayos sobre farmacología que llevaron a cabo los árabes.
- Motivos religiosos: como acabamos de ver, los Concilios del siglo XII prohíben a los monjes ejercer la Medicina y estos optan por restringir sus actividades a la Farmacia.

- Motivos socioeconómicos: los recién nacidos boticarios se van agrupando en gremios, lo que iba acompañado de una regulación profesional.

En España, las primeras medidas que suponen verdaderamente una separación entre la Medicina y la Farmacia, vienen de la mano de Alfonso IV de Aragón, quien en 1329, dictó normas para la asistencia sanitaria en el Reino de Valencia y veinte años después, las normas promulgadas por Pedro IV el Ceremonioso para todo el Reino de Aragón.

Pero los boticarios laicos que van surgiendo en este proceso no tienen su origen en médicos superespecializados en la preparación de medicamentos, si no que proceden de artesanos, especieros o comerciantes de sustancias medicinales. Los religiosos constituyen el único tronco común entre Medicina y Farmacia.

La palabra "boticario" no designaba de forma inequívoca a lo que entendemos hoy como tal, si no al conjunto de artesanos con los que compartían funciones. De esta forma se podían encontrar las *boticas de las medicinas* y las *boticas de especería*. Estos artesanos fueron tutelados por médicos, examinados y vigilados en sus actividades hasta el momento de la emancipación científica apoyada por el comienzo de estudios universitarios de Farmacia siglos más tarde.

Las boticas de la época, como establecimiento, eran pequeñas tiendas que se abrían en los mercados o en sus cercanías. El mostrador era plegable, de forma que se podía cerrar perfectamente durante la noche. Los utensilios, tales como balanzas, pesas, morteros...se exponían encima del mostrador y detrás se guardaban los medicamentos. Los boticarios se fueron agrupando en gremios o cofradías religiosas, lo que significó un mayor control de la profesión y regulación de acceso, ya que debían pasar unos años de aprendizaje, hasta poder pasar un examen para convertirse en boticario.

Las primeras agrupaciones de boticarios o especieros tienen lugar en Barcelona, alrededor del siglo XIII. Esta ciudad era punto clave de importantes rutas comerciales que enviaban y recibían todo tipo de mercancías por Europa y el Mediterráneo. De esta época datan acuerdos firmados por el rey Jaime I, magistrados barceloneses y representantes del Consulado del Mar con los receptores de medicamentos y especias. Estas situaciones, que no se daban en el resto de la España reconquistada, fueron creando la necesidad de asociación de los especieros, y así en las disposiciones dadas por Jaime I en las Cortes de Monzón en 1283 y las de Cervera en 1366 se permitía a los oficios legalmente establecidos, reunirse y elegir a cuatro hombres denominados consejeros que los representarían en materia civil y criminal.

De todas estas asociaciones, la más relacionada con los futuros boticarios fue la de *candelers e tenders e especiayres*. Más tarde las asociaciones de especieros fueron distinguidas por Pedro IV el Ceremonioso con la creación del *Collegium Apothecariorum* (Gómez Caamaño, 1990).

Pronto entrarían en conflicto los Colegios de Boticarios con las boticas monásticas, ya que éstas también abastecían a la población en general y no sólo a los habitantes del monasterio, haciendo la competencia a los boticarios establecidos con botica, pues los monjes podían ofrecer mejores precios por disponer de huerto medicinal y de personal gratis.

Aparte de los monasterios, también van surgiendo hospitales, muchos de ellos, sobre todo los pequeños, no disponían de botica, si no que adquirían los medicamentos a los boticarios establecidos en la población, o usaban un sistema mixto de abastecimiento según la época o la situación económica. Un ejemplo es la constancia que se tiene de las ventas de medicamentos en 1375 y 1397 de dos boticarios al hospital d'en Colom de Barcelona (Suñé Arbussá & Bel Prieto, 1984).

El Renacimiento supone una nueva visión del mundo, se pasa de tener a Dios como centro de todo, a ser el mismo hombre el centro y medida de todas las cosas. Se pretende conocer y entender todo lo que rodea al hombre mediante explicación racional, fomentando la crítica frente a la tradición sin más.

En el campo de la ciencia, tuvo un gran impacto la invención de la imprenta, a finales del siglo XV, pues significó una mayor difusión de las obras escritas. La caída de Constantinopla en poder de los turcos en 1453, hizo que los sabios bizantinos huyeran hacia Occidente cargados con sus manuscritos directamente heredados de la vieja Atenas. La imprenta hizo que se pudiesen editar miles de libros que superaban con mucho todos los copiados a mano hasta ese momento.

Los textos clásicos antiguos, escritos en griego, árabe o latín, pasan a estar al alcance de muchas más personas y se empieza a ver reflejado el espíritu crítico hacia los mismos en obras posteriores. También el empleo de lenguas romances, propias de cada cultura, acerca la ciencia a personas hasta el momento lejanas a ella (Puerto Sarmiento, 1997).

Otra gran aportación a la terapéutica de la época fue la aparición de los remedios químicos. Se separa la parte inerte de la parte activa, es decir, la parte que es responsable de la acción terapéutica. A todo este proceso contribuyó notablemente Teofrasto Bombast von Hohenheim, nacido en 1493 en una aldea suiza y rebautizado por él mismo con el nombre de Paracelso.

Paracelso considera la enfermedad como un proceso químico contra la que había que luchar con medicamentos específicos en cada caso, a los que denominaba *arcanos*, convenientemente depurados y a las dosis justas. Tiene en cuenta la idea de la dosificación, recordando que la dosis es la diferencia entre un veneno y un *arcano*.

Por último es una época de grandes descubrimientos geográficos que traen consigo nuevos remedios vegetales hasta entonces desconocidos en Europa, como por ejemplo el *guayaco* o *palo santo*, usado en el tratamiento de la sífilis.

En España, el paso de la Edad Media al Renacimiento, está marcado por el reinado de los Reyes Católicos, desde finales del siglo XV a principios del XVI.

Durante su reinado tienen lugar notables acontecimientos que influyen en todos los ámbitos del país, entre ellos los temas sanitarios, y dentro de estos, la Farmacia también se verá afectada.

La unión de las Coronas de Castilla y de Aragón, comportó no solo cambios en las políticas interiores y exteriores del reino, sino que además supuso una paulatina modificación en las formas de administrarlo. Fruto de esas revisiones, de la puesta en común de las instituciones procedentes de Castilla y de Aragón, y del fuerte deseo de los monarcas de centralizar el poder, surge el *Real Tribunal del Protomedicato* (RTPM) por la Pragmática de 30 de mayo de 1477, a la que se añadieron posteriormente los reales decretos de 1491 y 1498, integrando entre todos ellos las Ordenanzas del RTPM (Rojo Gonzalez, 1951).

De sus competencias formaba parte la vigilancia de las profesiones sanitarias, y sus protagonistas: médicos, boticarios, cirujanos... También perseguía la mala praxis, el intrusismo profesional y visitaban las boticas y especierías, pudiendo quemar todos los medicamentos inadecuados o envejecidos. Era como una especie de *ministerio de sanidad* de la época, el cual administraba justicia, en relación a las profesiones sanitarias y recaudaba fondos mediante visitas a establecimientos farmacéuticos y mediante los derechos de examen, pues otra de sus funciones era examinar a médicos, boticarios y cirujanos, hubieran sido examinados antes

o no. El tribunal estaba formado por cuatro Alcades Examinadores, médicos todos ellos, pues eran los médicos quienes examinaban a los boticarios.

"Por quanto nos hobimos fecho merced a vos, Joan Rodrigues de Toledo, catedrático de la cátedra de medecina en el Estudio de Valladolid, e a vos, Lorenzo de Badós, e a vos, Juan Texén, doctores en medecina, ea vos, maestre Juan de Guadalupe, nuestros físicos, para que fuédeses nuestros alcaldes e examinadores mayores de los físicos e çurujanos e ensalmadores e boticarios e especieros e herbolarios e de las otras personas que oy, en todo o en parte, ovieren oficial estos oficios e a cada uno dellos anexo o convexo, asy omes como mujeres de qualquer ley...". (Pragmática de 1477, que da origen al RTPM) (García Ballester, 2001).

Las artes y ciencia farmacéutica sigue residiendo en los médicos, aunque sean otros los que ejerzan directamente la profesión.

La implantación del RTPM fue máxima en Castilla, pero no así en Cataluña, donde tenían mayor poder los Colegios Profesionales, que iniciaron su actividad en el siglo XIII, y donde los boticarios se examinaban ante las autoridades colegiales, mediante un examen teórico en que se preguntaba sobre los *Cánones de Mesué*, como hemos comentado anteriormente y otro práctico llevado a cabo en la botica de uno de los examinadores.

Por otro lado la puesta en marcha del Tribunal de la Inquisición hizo que se exigiese a los boticarios y tantas otras profesiones la *pureza de sangre*.

También se dispuso como obligatorio el que los boticarios supiesen latín, para entender las recetas médicas y que fueran mayores de veinticinco años.

Es en este escenario donde surgen los primeros hospitales de campaña, por iniciativa de la reina Isabel, motivo por el cual se le conocería como Hospital de la Reina. El primero aparece durante el sitio de Toro, en 1476. El cronista Hernando del Pulgar lo refiere así: *"...e para curar a los feridos e a los dolientes, la Reina enviaba siempre a los reales sus tiendas grandes e*

las camas e ropas necesarias para los feridos y enfermos y enviaba físicos e cirujanos e medicinas e homes que los sirviesen e mandaba que no llevasen precio alguno porque ella lo mandaba pagar...”



**Ilustración 5. Hospital de la Reina. Cuadro del Museo de Farmacia Militar de Madrid.
(Sala VIII, Farmacia Hospitalaria)**

Estaba dotado de seis tiendas, con camas y enseres para la curación de los soldados heridos. En estos hospitales, que se repetirían en varios puntos de la reconquista efectuada por los Reyes Católicos, trabajaban médicos, cirujanos y boticarios. El personal solía ser diferente en cada campaña, excepto la figura del boticario, el Maestre Jaime Pascual, que era Boticario de Cámara de los reyes y encargado de la dotación de dicha botica. Acompañó a los reyes a lo largo de sus campañas militares junto a su ayudante Esteban de Buenora.

A partir de la toma de Toro y hasta el final de la Reconquista, con la caída de Granada en manos de los Reyes, el Hospital de la Reina estuvo acompañando al ejército.

La forma de actuar del personal sanitario consistía en que los heridos eran transportados por los camilleros hasta el hospital y desde aquí procedían según si eran caballeros, en cuyo caso eran enviados hacia los castillos, donde los atendían las damas con sus ungüentos o si eran soldados rasos que se enviaban a las Casas de Dios de las Órdenes Militares (Gómez Rodríguez, 2013).

Al abrigo del Camino de Santiago, surgen en nuestro país, numerosos hospitales con el objetivo de asistir a la multitud de peregrinos que por allí transitan. Esta ruta sirve como el hilo que une a los nuevos reinos cristianos y que a los monarcas les interesaba fomentar dotándolo de infraestructuras de diversa índole entre los que están los hospitales (González Bueno, 1994). Como por ejemplo el Hospital del Rey de Burgos, que fue el mejor dotado de todos, el Hospital de San Antonio Abad de Villafranca Montes de Oca también en Burgos y el Hospital de Roncesvalles, fundado por el obispo Sancho de Larrosa en 1127 (Goti Iturriaga, 1981).

Los orígenes del Hospital del Rey de Burgos no están del todo claros, el dato más fiable del que se dispone es del año 1209, en el que están datados determinados documentos sobre donaciones realizadas por el rey Alfonso VIII a dicho hospital. Fue construido con el objetivo de dar asistencia a los pobres y peregrinos que pasaban por Burgos, ciudad de gran importancia en aquella época. A él se refiere Alfonso X el Sabio en sus Cántigas: *"Et pis tornous a Castela/ De sí en Burgos moraba/ E un Hospital facía/ El, e su moller labraba/ O monasterio das Olgas"*

El gobierno del hospital recaía en las manos de la madre abadesa del Real Monasterio de Santa María la Real de las Huelgas, el cual, se fundó por iniciativa de la reina Doña Leonor, esposa de Alfonso VIII. El Rey dispuso este gobierno antes de partir para la batalla de las Navas de Tolosa, en 1212.

El trato que recibían los peregrinos era excelente, en cuanto a cuidados y comida se refiere, pues ésta era abundante y de elevada calidad. También tenían un confesor que debía dominar varias lenguas para poder entenderse con los peregrinos de diferentes países.

La botica de este hospital no se construyó en el hospital hasta el siglo XV, y hasta ese momento se servirían de alguna botica abierta en la ciudad. En los primeros siglos, lo más importante era la asistencia religiosa al enfermo y el suministro de medicamentos no ocupaba un lugar prioritario.

Poco a poco se fue creando la necesidad de disponer de botica propia en el hospital por lo que en 1496, a raíz de una visita de inspección, se resolvió construir una, en el plazo de un año y medio, penalizando al Comendador Mayor si no lo cumplía. En la siguiente visita, en 1500, se comprobó que la botica estaba construida y en perfecto funcionamiento, siendo una de las mejores de la ciudad. El boticario debía tenerla siempre bien provista y debía ser honrado y amable. Durante la visita, se hizo una encuesta de cincuenta preguntas al físico, al boticario, a los capellanes y al Alcalde del hospital que versaba sobre el funcionamiento del hospital y sobre los compañeros de trabajo.

Sobre el boticario contestaron de forma unánime que era persona fiel, que se preocupaba por tener siempre la botica bien surtida, para lo que acudía a las ferias de Medina del Campo. También el boticario habló bien del físico y del enfermero, por lo que se deduce un buen ambiente de trabajo.

Más tarde, en 1540, se firman unas *Definiciones* en las cuales se establecen los asuntos relacionados con la administración del hospital, así como las

obligaciones, derechos y salarios del personal. En ellas, curiosamente es el enfermero mayor el que se encargaba de tareas más propias del boticario, como tener las llaves del cuarto donde se guardaban las provisiones de la botica y ser el encargado de vigilar que el boticario cumpliera con sus obligaciones. También era el enfermero el que autorizaba el ingreso de los pacientes, y en las visitas diarias a los enfermos acompañaba al médico, al boticario y al veedor. Entre las obligaciones del boticario figuraban el llevar los libros de registro de la botica donde se anotaban las salidas de medicamentos y procurar que no se hicieran gastos innecesarios. De hecho, ya en esta época era preocupante el gasto farmacéutico, pues suponía gran parte del presupuesto del hospital y se pedía cuidado y conciencia en la administración de medicamentos, así como que el boticario tenía la obligación de administrar personalmente purgas y jarabes para evitar errores. (Francés Pérez, 1992).

Vemos en este punto y a lo largo de toda la historia, que nuestras preocupaciones actuales en los hospitales siguen siendo las mismas que eran ya en el siglo XVI, en cuanto al gran presupuesto que conlleva la utilización de medicamentos y la preocupación por evitar errores de medicación.

Del Hospital de San Antonio Abad tenemos abundante documentación gracias a la obra escrita por la Dra. Machín y la Dra. Basante. Se desconoce exactamente la fecha de su fundación, pero se tienen documentos que muestran que debió ser anterior a 1377. El documento es un privilegio del rey Juan I por el que confirma el que hiciera su padre Enrique II de Trastámara a la reina Dña. Juana a favor del hospital, mediante el cual, Enrique II hacía donación a su esposa de *"las tercias, alcabalas, monedas y de los demás derechos reales que en Villafranca y sus aldeas le perteneciesen para sustento de los pobres que por el dicho hospital pasasen"*. El objeto de ser del hospital, como en todos estos hospitales, fue la asistencia a los peregrinos y a los pobres, cualquiera de ellos que llamase

a las puertas del hospital era admitido sin problemas, independientemente de la hora de entrada, y podían permanecer en el hospital durante medio día. Con el correr de los siglos, disminuyó el número de peregrinos y pobres y aumentó el de enfermos.

A lo largo de su vida, el hospital ha albergado entre doce y treinta y ocho camas, lo que le sitúa por encima de la media de treinta camas de hospitales rurales. El edificio sigue en pie aún hoy en día, después de pasar por numerosas reformas, la última en 1990, aunque ya no tiene actividad.

El hospital se mantenía gracias a una serie de importantes privilegios y donaciones hechas en sus inicios, que le permitieron gestionar una importante hacienda, hasta entrar en una etapa de decadencia en el siglo XIX, en que como muchas otras instituciones fue desamortizada. Existe abundante documentación sobre el gobierno del hospital y sus Constituciones. Las primeras de que se tiene noticia son de 1499, pero no es hasta las de 1530 en que se establece la necesidad de que un boticario residiese con su botica en el hospital.

Una de las funciones del médico en este hospital era vigilar que las medicinas fuesen de buena calidad y estuviesen limpias y ordenadas en sus vasijas, así como tasar los precios de las mismas para que el boticario las dispensase según este valor y no cometiera abusos.

En los primeros tiempos de funcionamiento, una vez hecha la visita a los enfermos, el médico transmitía las prescripciones verbalmente, lo que generaba todo tipo de errores y confusiones, hasta que en las Constituciones de 1618 se determina la obligación de dejarlas por escrito en el llamado *libro de visitas* y más tarde *libro de enfermería*.

Respecto a las prescripciones hechas por los médicos, fueron de variada inexactitud a lo largo de los siglos, tal es el caso del doctor Francisco de Oca que a partir de 1754 cuando empezó a ejercer, prescribía sin frecuencia ni duración de aplicación de los remedios y sólo indicaba el lugar de aplicación

en algunos de uso tópico. Los médicos que vinieron después no mejoraron este punto tan importante. Los remedios eran identificados simplemente como *medicina de botica* o *doble medicina*, sin siquiera registrarlos en los libros de enfermería, en los que además cualquier alusión al tratamiento era referida como *prosigue* o *lo mismo*. En la visita de 1774 se estableció la imposibilidad de seguir con esta forma de prescribir, lo que tuvo efecto durante un tiempo, aunque hacia el siglo XIX se volvió caer en la desidia.

A día de hoy, en nuestros hospitales, seguimos luchando contra las órdenes médicas orales, y prescripciones equívocas e incompletas contribuyendo de esta forma a aumentar la seguridad de los pacientes.

El primer boticario conocido es el licenciado Campos. Los boticarios preparaban las medicinas según las anotaciones del médico en el *libro recetario*, y una vez preparadas y firmadas por el boticario, la enfermera las llevaba a la enfermería para poder administrárselos a los enfermos. Se supone la existencia de otros libros recetarios custodiados en la botica, aunque no hay referencias de ellos.

El coste medio por receta entre 1788 y 1827 estaba entre 4,2 y 5 maravedíes, y el coste medio por paciente ingresado entre 37 y 80 maravedíes. Lo cual estaba dentro del poder adquisitivo del ciudadano medio, pues una hogaza de pan costaba unos 49 maravedíes.

El boticario, siempre implicado en dar parte del gasto en medicamentos, como es natural, calculaba su valor anual, según tasación previa del médico, y a este valor le aplicaba un descuento predefinido respecto a la Real Tarifa, el resultado final era firmado por el médico y el boticario. Después el mayordomo del hospital le pagaba al boticario la cantidad resultante.(Machín Morón & Basante Pol, 2005)

Otro hospital, de especial relevancia, de esta época y estudiado por la Dra. Basante y la Dra. Barrera, fue el Hospital de la Concepción de la Madre de

Dios, más conocido popularmente como Hospital de La Latina, debido a su fundadora, Doña Beatriz Galindo, experta conocedora de esta lengua, de la que daba clases a la reina Isabel I. El hospital fue fundado en 1501, en Madrid, en la esquina de la calle Toledo con la plaza de la Cebada. Allí estuvo hasta que se decidió su demolición en 1903.

El papa Alejandro VI le otorgó a Beatriz Galindo mediante una bula, la facultad para gobernar el hospital, por lo que en 1525, la misma, dictó las Constituciones por las cuales se debía regir a partir de entonces la institución. Constan de diez capítulos, de los cuales el sexto está dedicado al boticario. Se transcribe a continuación:

Capítulo Sexto- Del Boticario

"prevease siempre de boticario fiel y experto el qual con mucha diligencia tenga cargo en el mes de abril e mayo de sacar aguas en abundancia e de hazer los lectuarios e xaraves que fueren menester para los enfermos e de pedir que se compren todas las cosas necesarias para la botica con tiempo antes que falten, comunicandolo con el médico e deve se levantar cada dia bien de mañana antes que venga el médico e andar juntamente con él a visitar a los enfermos con una tabla en la mano en que trayan escritos los nombres de los enfemos e alli excriva lo que el médico mandare a cada uno. Lo qual haga luego con mucha diligencia e fidelidad. E provea que los materiales sean buenos e finos e las medicinas bien fechas e dadas en su tiempo, sobre lo qual le encargo la consciencia. Iten que tenga la botica a buen recaudo cerrada cuando él no estuviese en ella, por que si algo se levase della o el diese fuera del hospital, allende de ser obligado a restituirlo al dicho hospital, incurre en sentencia de excomunion por virtud de la bula concedida en favor del dicho hospital. E en la tabla donde escribiere los enfermos para lo que el médico ordena dar a cada uno , en fin del nombre de cada uno, que quede cerrado lo de aquel día e se sepa las medicinas que ha de tomar cada uno de los enfermos y lo que ha de comer, carnero o ave o dieta. E el dicho boticario sea obligado a estar presente al comer de los enfemos porque vea si dan a cada uno lo que mando el fisico. E cuando

alguna vez faltase algo de lo sobre dicho por su culpa, quitenle dos reales de su salario”.

Vemos que era responsable de preparar los medicamentos, de tener en cuenta las previsiones de consumo para no quedarse sin existencias, de la correcta conservación de los mismos y de que no fueran usados en mal estado, también de la guarda y custodia de la botica en si, manteniéndola cerrada en su ausencia.

También pasaba visita a los enfermos junto con el médico cada mañana, apuntando los medicamentos que se prescribían, así como la dieta, ya que el boticario había de estar presente en las comidas de los enfermos para comprobar que se hacían de acuerdo a las instrucciones del médico.



Ilustración 6. Fachada principal del Hospital de La Latina en la calle Toledo, de Madrid.

Foto de Charles Clifford 1857. Biblioteca Digital Memoria de Madrid.

El sueldo del boticario era de cuatro mil maravedíes anuales, curiosamente mayor que el del médico, que ascendía a tres mil maravedíes.

En los primeros años de funcionamiento del hospital, los boticarios dependían del sueldo y se les prohibía expresamente suministrar medicinas a personas que no estuviesen ingresadas en el hospital.

Años más tarde el funcionamiento de la botica se debió complicar en exceso y se tomó la determinación de alquilarla a algún boticario de probada experiencia. De esta forma se arrendó por primera vez al boticario Juan Díaz el 23 de julio de 1573. El boticario no recibe ya sueldo del hospital, sino que se beneficia de ocupar una vivienda-cuarto al lado de la botica y de las ventas al público. A medida que prepara las medicinas para el hospital, va emitiendo Cartas de Pago al Mayordomo (Barrera Galíndez, 2003).

También tenemos, junto a otros, el caso del Hospital de Nuestra Señora de Gracia, de Zaragoza, estudiado por Folch y Millán. Este hospital fue fundado en 1425 por Alonso V el Magnánimo, rey de Aragón. Se fundó como institución amparada por la Iglesia y el rey y se atendían en él a todos los pobres sin distinción de enfermedades.

Este hospital poseía botica propia, localizada dentro del recinto hospitalario y el boticario vivía también dentro del hospital. El boticario, en las Ordinaciones que emitió Fernando el Católico era denominado *speciero*. Según las Ordinaciones de 1656, era elegido por los regidores mediante oposición, siendo los examinadores dos médicos del hospital y dos boticarios del Colegio de Zaragoza.

El regente tenía libertad para elegir o despedir a los mancebos de la botica, también se encargaba de la compra y custodia de las drogas y sustancias para elaborar los medicamentos y de llevar la cuenta del dinero gastado en ello. Como siempre, los gastos de la botica fueron motivo de disputas entre el regente y los administradores del hospital.

Otra de sus funciones era cuidar el huerto, donde cultivaban todas las hierbas medicinales necesarias que eran de uso exclusivo para el tratamiento de los enfermos en el hospital y para ninguna otra cosa más. (Moncín, et al., 2001)

Ya en estos momento este hospital y sus boticarios o *specieros* destacan por el gran interés en la dispensación correcta y segura de los medicamentos, cuestión de permanente interés en los hospitales y de permanente actualidad hoy en día.

Para establecer un sistema seguro en la distribución de medicamentos se basaban en tres puntos:

- Prescripción firmada por el médico (aunque éstos frecuentemente lo incumplían)
- Medicamento identificado con su nombre, nombre del paciente, sala y cama que ocupaba
- Administración por el mancebo.

Respecto al último punto existían dos circuitos, según se tratase de medicamentos más o menos peligrosos, considerados como tales las purgas y jarabes compuestos, los cuales se administraban en presencia de testigos, y con la presencia del regente.

En cuanto a la dispensación a pacientes no ingresados, si bien al principio no tenía lugar, sí que hubo un periodo entre los siglos XVII y XVIII en que sí se llevó a cabo, y de esta forma, el hospital obtenía beneficios para su funcionamiento. Pero por este motivo se entró en conflicto con el resto de boticas de la ciudad y por ende del Colegio de Boticarios, y al final se dejó de lado esta actividad (Andrés Arribas, 1991).

En las mismas fechas en que inició su andadura el hospital de La Latina, los Reyes Católicos fundan dos nuevos hospitales, el Hospital Real de Santiago

en 1499 y el Hospital de los Reyes, en Granada, en 1504. No es un asunto casual, sino motivado por la visita que hicieron los RRCC al Apóstol Santiago antes de iniciar la conquista de Granada para pedirle protección. Así una vez terminada la guerra, fundaron dos hospitales en estas dos ciudades, principio y fin de la reconquista.

En cuanto al Hospital de los Reyes, hay que decir que aunque fue dotado por los Reyes Católicos en 1504, no se empezó a contruir hasta 1511 y sufrió durante todo el siglo XVI todo tipo de obras. Este hospital fue la culminación total de la obra que habían iniciado los RRCC al fundar en 1501 el Hospital Real de la Alhambra, como hospital militar resultado de la evolución del ya comentado anteriormente Hospital de la Reina. Así en 6 de diciembre de 1526, el emperador Carlos I ordena el traslado del Hospital Real de la Alhambra al nuevo Hospital de los Reyes, extramuros de la ciudad.

Hasta 1593, el hospital se rige por una serie de normas con las que van tirando, pero en ese año, Felipe II emite las Constituciones para su gobierno.

En ellas aparece la figura del boticario como parte integrante del personal sanitario de la institución, junto al médico, cirujano y enfermeros.

El boticario era nombrado por la Junta de Visitadores, que junto al administrador, mayordomo y veedor eran las personas encargadas del gobierno del hospital y tuvieron mucha relación con los boticarios ya que de ellos dependía tanto su nombramiento como su posterior ejercicio.

Hay que decir que desde los inicios del hospital hasta 1776, éste no tuvo botica propia, sino que los boticarios designados tenían su propia botica abierta en la ciudad, lo cual a veces dio lugar a excesos tales como pasar al hospital cuentas que no siempre eran de enfermos curados dentro del mismo, por ello en las Constituciones Nuevas dadas por Felipe IV en 1632 ponen de manifiesto la prohibición expresa de que no se pueden cargar a la

cuenta del hospital medicaciones que no sean usados por los enfermos ingresados:

"Aunque está mandado que no se puedan gastar medicinas por cuenta del hospital, sino las que precisamente fueran menester para los pobres enfermos, no se ha cumplido y ha habido mucho exceso y desorden en ello. Mando que de aquí en adelante no dé el boticario, por cuenta del hospital, medicinas algunas, sino fueran para el gasto de él, y éstas con cédulas del médico del hospital, en las cuales ponga el enfermo para quienes van y los números de las camas, si es loco, ministro y oficial del hospital de los que se deben curar en él, y la misma razón se asiente en el libro de las medicinas, que para ello ha de haber, y lo que de otra manera diere el boticario no se le pase en cuenta, aunque lleve cédula del Administrador, Veedor y Médico. Y el Administrador y Veedor, ni lo que tomaren las cuentas del hospital, no pasen por cuenta de él, ni consientan que se paguen medicinas que no sean para los enfermos que en él se deban curar..."

En las recetas se tenía que identificar el nombre del paciente y el número de cama para que el hospital pagase las medicinas, igual que en la actualidad la gran mayoría de los medicamentos en los hospitales son imputados a un paciente en concreto.

Una de las funciones principales del boticario era asistir junto al médico en la visita a los enfermos, dos veces al día, tal y como estaba estipulado en las Constituciones. Las recetas debían estar firmadas por el médico y también por el veedor. Los enfermeros debían escribir en el libro de la botica todas las medicinas que se prescribían a los enfermos, junto al número de la cama.

Una vez más surge como tema trascendental el presupuesto en medicamentos, tema reincidente en la historia de la Farmacia. El boticario siempre tenía problemas a la hora de presentar las cuentas; para que estos sean los menos posibles, se propone que se pasen al veedor cada cuatro meses. De forma práctica se pasó de los cuatro meses a que el boticario las presentase en la primera Junta (formada por los visitadores y el

administrador) habida después de cada temporada de curación. El laborioso proceso que se seguía hasta que el pago era efectivo era el siguiente: una vez presentadas las cuentas a la Junta, ésta se las pasaba al médico del hospital para que realizase una tasación y diese su visto bueno, con ello, se volvían a pasar a la siguiente Junta, en la que se encargaba al veedor para que comprobase las cuentas con persona entendida de su confianza, que solía ser otro boticario de la ciudad, éste podía hacer las objeciones que considerase oportuno y daba su visto bueno. Después se volvía a pasar por otra Junta y si no había más correcciones, por fin, se ordenaba el pago al boticario.

Pero no acababan aquí los padecimientos del boticario ya que una cosa era que la Junta aprobase el pago y otra muy diferente que éste se hiciese efectivo. Por todo ello se puede imaginar el enorme retraso en que se hacían los pagos al boticario.

Los medicamentos que fundamentalmente tenía que preparar el boticario eran los destinados a la curación de la sífilis, también denominado *mal gálico* o *mal francés*, enfermedad en que estaba especializado el hospital. Los medicamentos más importantes para el tratamiento de esta enfermedad eran tres: cocimiento de Guayaco o Palo Santo, cocimiento de zarzaparrilla y unguento mercurial (Valverde López , 2009).

La provisión de los medicamentos no corría a cuenta del boticario, si no que era el mayordomo el que se encargaba.

Dejamos por el momento este hospital para continuar por el devenir de los siglos, durante los cuales volveremos a encontrarlo, a él y a sus boticarios.

En cuanto a la literatura farmacéutica, aparecen como autores importantes de esta época, Fray Bernardino de Laredo, franciscano del convento de San Francisco de Monte de Villaverde del Río, en Sevilla, donde ejerció como médico y farmacéutico, aunque no queda claro que hubiese pasado examen para ello, según la opinión de Folch Jou y Hernández de Morejón. Pero lo cierto es que aunque no lo hubiese pasado, sí ejerció como tal y escribió su obra más famosa: *Modus faciendi cum ordine medicandi. A médicos y boticarios muy común y necesario. Compilado nuevamente con orden tan peregrina que no se habrá visto otra vez tan aclarada manera de platicar, ni por la orden que ésta lleva*. Constituye el primer tratado de práctica de boticarios escrito en castellano y explica como era el ejercicio profesional de los boticarios del siglo XVI. Se publicó en Sevilla en 1521 y fue estudiada por el profesor Folch Andreu en 1933 a través de un ejemplar de la tercera edición de 1534, aunque la fecha de edición de dicho ejemplar no está del todo clara. Del escrito por el profesor Folch, *El primer libro propiamente de Farmacia escrito en castellano* se muestra en la siguiente imagen un facsimil de la portada del libro original.

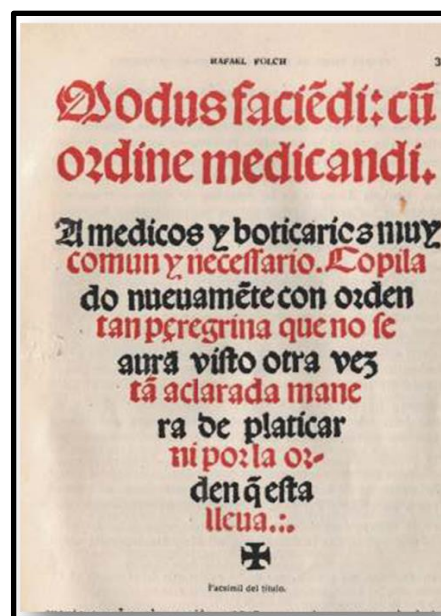


Ilustración 7. Título facsímil de la obra original *Modus Faciendi*. Folch Andreu.

Catálogo Cisne UCM

La obra está dividida en tres partes: *prologal*, *antidotat* y *libro III*. La denominada *antidotat* es la de más importancia para la Farmacia y la tercera, denominada *libro III* es de mayor interés para la Medicina (Folch Andreu, 1933).

Hay autores que consideran la segunda parte una especie de Farmacopea, pero no es ésta la opinión de Folch Andreu, sino simplemente una recopilación de cuanto sabía el autor sobre temas farmacéuticos, en la que se muestra muy partidario de la estrecha colaboración médico-farmacéutico (Gómez Caamaño, 1990).

Otro autor que destaca es Fray Antonio Castell, director de la botica del convento de los benedictinos de Valladolid, que escribió la obra *Teoría y Práctica de Boticarios en que se trata de la arte y forma como se han de componer las confecciones asi interiores como exteriores* en 1592. Está dividida en dos partes, en la primera habla sobre medicamentos de uso interno y en la segunda sobre medicamentos de uso externo. También describe las preparaciones más usadas de la época junto a un sistema de pesas y medidas.

Antonio de Aguilera, boticario de Guadalajara, escribió en 1569 la obra *Exposición sobre las preparaciones de Mesué*, en la que aparte de comentar a este autor árabe, añade también las doce condiciones que debía poseer un boticario:

1. Saber latín y estudiar con un maestro o en una Universidad durante 3 o 4 años
2. Ser temeroso de Dios y muy recatado en su conciencia
3. Tener edad suficiente, prudencia y ciencia; la concretaba entorno a los 22 años
4. No debe aumentar ni disminuir las cantidades de los medicamentos recetados, siguiendo en todo las intrucciones de los médicos

5. Debe ser rico o al menos tener los medios suficientes para abastecerse de medicamentos de buena calidad y poder permitirse el ser caritativo con los pobres
6. Ha de ser fiel y recto en lo tocante a su arte, tanto en la perfección del modo de fabricar sus medicamentos como a no ser osado por necesidad o ruego para suministrar medicamentos que causen miedo o maten.
7. Debe tener muchas y muy selectas medicinas, simples y compuestas
8. Debe asistir personalmente a su botica, con el cuidado y solicitud requerido por su arte
9. Conviene que no sea vicioso, ni dado al juego ni glotón ni crapuloso
10. Ha de ser casado para evitar vanidades y distraimientos
11. Debe tener la botica con sumo cuidado en un lugar que no sea ventoso, ni húmedo, ni muy expuesto al sol, ya que se pueden dañar así los medicamentos.
12. Ha de tener buen sentido del gusto, para distinguir los diferentes géneros de medicamentos: dulces, amargos, aceitosos... (Gómez Caamaño, 1990).

En el siglo XVI, los médicos eran los únicos a los que se les exigía estudios universitarios. Primeramente debían graduarse en bachiller de Artes y Medicina, luego pasar dos años bajo tutela de otro médico pero sin poder curar enfermos y después era cuando estaban preparados para presentarse al examen del Tribunal del Real Protomedicato para obtener la licencia, que no se hacía efectiva hasta pasar dos años más de práctica.

A diferencia de estos, a los boticarios no se les exigía estudios universitarios, si no sólo tener cuatro años de práctica para obtener la licencia, conocer el latín para entender las recetas, tener limpieza de sangre y haber superado el examen ante el RTPM si estaban en Castilla o en el Colegio Profesional correspondiente si era en Barcelona, Valencia o Zaragoza.

Por otro lado la capacidad del RTPM para recaudar las tasas por derecho al examen, dio lugar a ciertos excesos, como por ejemplo otorgar poderes de examen, lo cual fue prohibido por Cédula de 15 de diciembre de 1494. A pesar de ello no se arregló la situación, por lo que en 1523 se obligó a los protomédicos a hacer los exámenes en persona y limitando su jurisdicción a la Corte y cinco leguas más, además de poder sólo examinar a médicos, boticarios y cirujanos no examinados o que llevaran mucho tiempo sin ejercer.

En 1563, Felipe II, establece las condiciones necesarias para médicos, cirujanos y boticarios. Mientras los médicos estaban obligados a ser bachiller en Artes y estudiar cuatro años Medicina más dos años de práctica con otro médico aprobado, a los cirujanos y boticarios se les exigía el pasar cuatro años de práctica con un maestro aprobado. Se mantiene la obligación de los boticarios de saber latín y se exige tener venticinco años cumplidos para poder presentarse al examen.

También en este año se emite la primera legislación restrictiva sobre sustancias peligrosas, impidiéndose la venta de solimán sin receta médica. Era ésta una sustancia compuesta por mercurio sublimado que se usaba como desinfectante de úlceras, aunque sus efectos podía llegar a ser corrosivos más que desinfectantes.

En 1588, se lleva a cabo una gran reforma del RTPM en lo que a Farmacia se refiere. Respecto a los exámenes se regula especialmente la parte teórica, que pasa a consistir en la exposición de memoria de una obra abierta al azar, lo que se llevaba a cabo en la farmacia del Hospital General de Madrid, de la que hablaremos más tarde. Durante el examen tenía que estar presente un boticario, que se procuraba que no siempre fuera el mismo para evitar fraudes. Hasta entonces todos los exámenes acontecidos para ser boticarios eran patrimonio exclusivo de médicos, con esta pragmática, aparece por primera vez la figura del boticario en el tribunal examinador. Más tarde, en 1593, Felipe II confirma en otra pragmática dada el 2 de agosto este mismo punto: "*que cuando se examinase un*

boticario se llame y esté presente algún boticario, cual a los protomédicos les pareciese y que este no sea siempre y en todos lo exámenes uno, sino que se pueda mudar y mude por excusar el abuso y daños que de lo contrario suele seguirse”

Los médicos tienen todavía en ese momento gran peso en los asuntos de la Farmacia, aunque se va viendo que poco a poco los boticarios van tomando parte en los asuntos de su propia profesión, así, en la pragmática de 1593, se dispone también que se forme una comisión de tres médicos y tres boticarios para redactar una farmacopea general. Este punto queda parado hasta 1739 en que se publica la *Farmacopea Matritense*.

En el siglo XVI nace el Hospital General de Madrid, fruto de la unificación de todos los hospitales de la Villa y Corte, mediante solicitud del rey Felipe II ante el papa Pío V, que la concedió mediante bula en 1567. De esta forma todos los hospitales de la Villa excepto cuatro (Hospital de la Corte, Hospital de los Italianos, Hospital de Santa Catalina de los Donados y Hospital de La Latina) pasaron a formar parte del Hospital General de Madrid. En 1589, el hospital quedó dividido en dos localizaciones, las mujeres en el Hospital de la Pasión y los hombres en el Hospital General, siendo de éste las Constituciones que comentaremos a continuación en lo referido a la botica. (García Barreno).

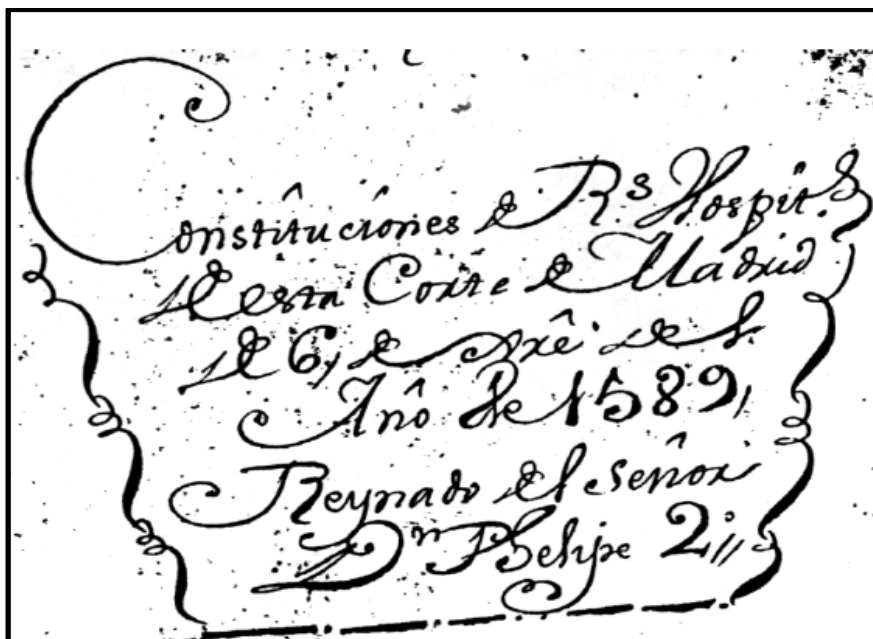


Ilustración 8. Título de las Constituciones del Hospital General de la Misericordia de Madrid de 1589

El capítulo décimo de estas Constituciones está dedicado al Oficio de Boticario y su ayudante.

{Capitulo 10/}

{Del Oficio de Boticario y su Ayudante}

Procurarse han para las voticas de la una casa, y de la otra Boticarios revalidados y aprobados habiles y suficientes, de quien se tenga entera satisfacion de q haran sus oficios con todo cuydado, pues va tanto en q las Medicinas se hagan como conviene, pues no va menos en ello, q la salud de los enfermos, y es de muy gran daño para la hacienda de la Casa estar la votica en poder de persona insuficiente, y de poca conciencia, pues el maior gasto de todos es el q en ella se hace, y assi de las buenas partes, q arriba se han referido, há de tener el voticario sea hombre de bien, y buen cristiano.

Los voticarios q estubieren en las voticas, ni otra persona alguna tendra licencia, para vender, ni prestar medicinas algunas, aunque sea a pobre fuera del Hospl. ni prestarla para otra votica; y el voticario ó persona, q averiguare haver vendido, o prestado medicina alguna por la primera vez, q fuere hallado en ello, siendo cosa de poca importancia, sea repreendido por el semanero, y Herm^o. mor. y hecho, q restituya lo q assi hubiere sacado de la votica, y advertirle, q por la primera vez q se hallare hauer incurrido en semejante cosa, sera despedido de la casa, y hara castigar por el daño que hubiere recibido; y si la cosa q assi se hubiere vendido, o prestado, fuere de mucha consideracion, sin esperarle a la segunda vez, sera despedido de la casa.

A la compra de las drogas, q se compraren por junto se hallara el voticario, y en el Libro, q para este efecto há de hauer en la votica, la qual ha de tener a su cargo el Herm^o. maor. se asentara la cantidad de la cosa, q comprare con dia mes, y año con el precio, q constare, poniendo cada genero de por si, q con esto haura claridad para la cuenta que se tomare al Herm^o. maor. en lo q se comprare para la votica y para la q ha de dar el voticario de lo q en su poder entre; y para q esto se pueda hacer con mas facilidad, haura assi mismo otro Libro a donde con dia mes, y año se vaya asentando lo q se fuere sacando de la votica, y entregando al voticario.

Tendra cuydado el voticario de q siempre q esten cocidas las aguas, q de ordinario son menester para los enfermos q se tenga en parte limpia, y apartada.

Avisara con tiempo el voticario al Herm^o. de la Junta, o quien se hubiere nombrado, por el oficial maior de aquel ministerio, y al Herm^o. maor. se compren las cosas q en cada tiempo del año para todo el se han de hacer de por junto para q con la maior comodidad que fuere posible se provea, y no haya falta de las destilaciones, zumos y aceytes q son necesarias.

Para q el voticario con mas facilidad, y mejor pueda acudir a su oficio se le dara un Ayudante, procurando q sea hombre virtuoso habil y suficiente, y entrambos tendran obligacion de hallarse con los Medicos a las visitas, uno en el quarto de los Hombres, y otro en el de las Mugerres, llebando cada uno un Libro de recetario, q ppara esto han de tener, a donde con dia mes, y año, y nombre de visita, si es de mañana, o tarde, se vaya asentando la receta de lo q el Medico ordenare por el numero de las camas, y de los demas beneficios q mandare hacer, y la ora, para q por esta orden se hagan con toda puntualidad y haya cuenta, y razon en todo.

Ilustración 9. Capítulo décimo sobre el Boticario y su ayudante.

Constituciones y Ordenanzas del Hospital General de la Misericordia de Madrid, 1589.

Trascrición de Pedro G. Barreno

Los boticarios tenían que haber aprobado el examen ante el RTPM, y ser hábiles y fiables, pues llevaban a cabo la elaboración de las medicinas que serían tomadas por los pacientes dependiendo de ello su salud. También una vez más se hace referencia a la gran parte del presupuesto del hospital que se invierte en medicamentos, en este caso hablan de que la mayor parte del gasto del hospital se hace en la botica, por lo que el boticario debía ser capaz y consciente de lo que se traía entre manos, tanto en lo referente a la salud de los enfermos como al presupuesto administrado.

Las compras efectuadas para el mantenimiento de la botica debían ser apuntadas en un libro de entradas que tenía a su cargo el Hermano Mayor, en él se había de apuntar el genero comprado, la cantidad, el precio y la fecha completa de compra. Así mismo se disponía de otro libro donde apuntar las salidas de medicamentos. El boticario debía avisar con tiempo suficiente al Hermano de la Junta y al Hermano Mayor para llevar a cabo las compras necesarias de forma que no faltase nada de lo necesario en la botica.

Por otro lado el boticario, junto con su ayudante debían asistir con el médico a la visita a los enfermos, hombres y mujeres por separado, y apuntar en el Libro Recetario todas los medicamentos que se iban recetando. Las anotaciones debían ser detalladas con el número de cama identificativo, la hora de administración y demás cuidados, aparte de las medicaciones de forma que quedase constancia de todo lo indicado para su posterior cumplimiento (García Barreno, 1589).

El Hospital General de Madrid ha pasado por múltiples circunstancias y localizaciones a lo largo de los siglos, desde la primera, en la Carrera de San Jerónimo, pasando por el actual edificio que alberga el Museo de Arte Reina Sofía, hasta su ubicación actual en 1968, pues aún hoy sigue abierto y tratando pacientes, reconvertido y conservando su nombre original, en el Hospital General Universitario Gregorio Marañón. (Saíz Carrero, 2006)

Comentamos en este punto la curiosa manera de financiarse que tenían algunos hospitales por aquel entonces, entre ellos el de La Pasión, pues recurrían a las funciones teatrales para obtener beneficio a través de las entradas que pagaba el público para ver las comedias. (Sanz Ayán & García García, 1993)

También sirvió para obtener fondos para el Hospital General y de la Pasión el dinero obtenido por las corridas de toros celebradas en la plaza construida a mediados del siglo XVIII extramuros, junto a la Puerta de Alcalá. Este sistema proporcionó al hospital importantes beneficios. Posteriormente quedó reducida a una única corrida, la famosa corrida de la Beneficiencia, que aún hoy en día se sigue celebrando pero ya no con tales fines. (Muñoz Alonso, 2010)

El paso al siglo XVII marca el inicio del movimiento cultural denominado Barroco, durante el cual se producen grandes avances científicos y filosóficos. Se pasa de pensar en por qué suceden las cosas a ver cómo suceden, aparece entonces el método experimental, y con él grandes descubrimientos y enunciados de leyes universales que vienen a intentar explicar los grandes misterios que tenía la humanidad desde tiempo inmemorial.

Uno de los grandes descubrimientos de la época relacionados con la Medicina, fue la circulación sanguínea por William Harvey en su libro *Exercitatio anatomica de motu cordis et sanguinis in animalibus* publicado en 1628. El descubrimiento del microscopio contribuyó, como es lógico, a grandes avances en Medicina, pudiéndose observar por primera vez estructuras del interior del cuerpo humano, tales como la estructura alveolar por Marcello Malpighi o bacterias por Leewenhoek.

Durante este tiempo salieron a la luz gran número de farmacopeas y demás textos farmacéuticos. Entre los autores destacan por ejemplo Fray Esteban

Villa que era administrador de la botica del hospital de San Juan en Burgos y gran defensor de los medicamentos químicos y de la renovación de la ciencia. También Miguel Martínez Leache, boticario de Tudela, de gran formación, expone que el farmacéutico debe ser ante todo experto en hierbas medicinales y es gran defensor de la profesionalidad de los boticarios, arremetiendo contra el intrusismo, habla de las cualidades que deben tener los boticarios y los conocimientos que deben poseer, también de las condiciones que debe presentar el lugar donde instalar una botica y la necesidad de higiene en la misma. También dedica distintos comentarios sobre el gran número de médicos que escriben sobre temas farmacéuticos. Todo ello en su obra *Condiciones que ha de tener un boticario para ser docto en su arte* (1662).

Respecto a temas legislativos, es importante el año 1650, en que Felipe IV declara la Farmacia como *Arte científica*, con lo que se permite a los boticarios tener ciertos privilegios, tales como, exención de impuestos sobre comercio y liberación de levas, quintas y reclutas para ir la guerra, igual que los médicos. Dejan así de ser considerados como miembros de gremios artesanales menores y pasan a formar parte de la burguesía que consolidará en el barroco (Puerto Sarmiento, 1997).

Existía cierta rivalidad entre el RTPM y los Colegios Profesionales en cuanto a la regulación de la profesión. En las ciudades en que existía Colegio, era éste el que regía, a pesar de que el RTPM intentaba imponer su presencia, que era dominante en las ciudades en que no había Colegio.

En los hospitales se funcionaba de varias maneras, una de ellas era que el hospital se abasteciese de medicamentos suministrados por una botica establecida en la misma localidad del hospital, lo que se podían alternar en el tiempo los diferentes boticarios de la ciudad. Este es el caso ya comentado del Hospital de los Reyes de Granada en sus primeros siglos de vida.

También existían casos en que el boticario era propietario de la botica del hospital y por tanto se la podía vender a otro boticario.

En otras ocasiones el propio hospital disponía de botica en sus instalaciones con boticarios a sueldo, como por ejemplo encontramos el Hospital de la Misericordia de Toledo, que en sus Constituciones de 1629 dedica el punto XI al Boticario, diciendo:

"el boticario ha de ser persona de mucha confianza, caridad y fidelidad y muy hábil en su arte, y de mucha experiencia, pues de él han de confiar todas las drogas, miel, azúcar, yervas, aguas y las medicinas que de ello se hacen, que son cosas de mucho valor y han de estar bajo su poder y llave.

Así mismo, está obligado a residir en la casa hospital y ha de estar presente en las visitas del médico y del cirujano, con su tabla, recetando en ella lo que a cada enfermo se le ha de aplicar.

Ha de poner especial cuidado en la elaboración y dispensación de las medicinas, especialmente las purgas y unturas, que éstas ha de darlas por su mano. Tendrá especial cuidado que la botica esté bien surtida de drogas, azúcar y miel y aprovisionarse de los proveedores que ofrezcan mejor calidad y precio.

En abril y mayo hará provisión de rosa, yerbas etc...con el fin de que los zumos, jarabes, aguas etc... se saquen en su tiempo y en cantidad suficiente para el año

No podrá dispensar nada que no sea recetado por los médicos del hospital para los pobres del mismo o los oficiales que cayeran enfermos, y si lo hace pagará con el cuatro doble y será despedido.

Finalmente tiene la obligación de permanecer en el patio de la casa los días que hubiese cabildo, por si se le necesita para algo, y si no está se le quitará la ración de dos días" (Gómez Rodríguez, 1991).

Vemos una vez más que el boticario estaba obligado a pasar visita con el médico a diario, tomando nota de las medicinas indicadas por el mismo. Nos preguntamos, que fue lo que hizo que esta costumbre cayese en el completo olvido, tanto que a finales del siglo XX se manejase como novedoso que el farmacéutico se integrase en el equipo médico, cuando llevaba haciendolo desde tiempo inmemorial. Trataremos de dar respuesta en su momento.

En cuanto a las farmacias monásticas, en estos momentos estaban en pleno apogeo, no había orden religiosa que no tuviese botica en sus monasterios, desde las cuales se abastecía no sólo a los propios monjes sino también a la población en general. A pesar de que se intentó prohibir esta práctica por parte del Papa Urbano VIII, no se consiguió, pues se siguió permitiendo la preparación de medicamentos para los pobres y público en general si era de buena fe y sin ánimo de lucro, con lo que la actividad perduró en años venideros. La coexistencia de boticas religiosas con boticas civiles originó problemas de todo tipo. Uno de los problemas más significativos radica en el hecho de que las boticas monásticas se negaban a someterse a las visitas decretadas por la ley y pagar en consecuencia las tasas que llevaban asociadas las visitas. Alegaban para ello que eran establecimientos con sede en claustros donde no tenían permitida la entrada personas ajenas a la orden. Pero el RTPM sólo eximía de las visitas si la botica abastecía de medicamentos únicamente a los religiosos y enfermos ingresados en los monasterios, no siendo así debían someterse a dicho requerimiento.

De una forma u otra, las boticas de los monasterios no se sometieron a las visitas hasta bien entrado el siglo XVIII, lo que determinó pleitos interminables con los Colegios de Boticarios que veían gran competencia en los monjes. En Zaragoza y Barcelona las autoridades y los médicos se pusieron a favor de los Colegios. En Madrid, el Colegio de Boticarios se hizo eco de las reclamaciones en varias ciudades del país. El conflicto continuaba cuando se expulsó a los Jesuitas en 1767, lo que hizo que desaparecieran todas las boticas que gobernaban, moderándose los pleitos. Ya más tarde

en 1808, con la reducción de órdenes religiosas y las amortizaciones el conflicto quedó prácticamente agotado (Folch Jou, et al., 1986).

El inicio del siglo XVIII estuvo marcado por el movimiento de la Ilustración, en la que se suceden importantes hechos que irán cambiando a la sociedad de como era hasta entonces. Hechos tales como la publicación de la *Enciclopedia*, en Francia, la aparición de la máquina de vapor en 1769 que trajo consigo la Primera Revolución Industrial y nuevas formas de trabajo y el estallido de la Revolución Francesa en 1789, cuyos ideales de *libertad, igualdad y fraternidad* estaban alentados por la Declaración de Independencia de Estados Unidos, conformaron una nueva forma de sociedad en la que las monarquías absolutas tuvieron que convertirse en parlamentarias y los ciudadanos pasaron a ser protagonistas de la historia. El aumento de la productividad marcado por la revolución industrial, trajo un nuevo modelo, en el cual ya no era suficiente con el poder adquisitivo de la aristocracia, como venía siendo hasta ese momento, si no que era necesario que la población fuese capaz de consumir la numerosas unidades producidas en las fábricas. Se requiere por ello una sociedad formada por personas sanas y educadas, la salud pasa a ser un derecho de los ciudadanos y los gobiernos invierten grandes sumas en sanidad y educación (Esteve de Sagrera, 2005).

Siguiendo la estela marcada por la *Enciclopedia*, de “*examinarlo todo, removerlo todo, desembarazándose de la antigua puerilidad*” en el campo de la Farmacia se cuestiona enormemente la terapéutica galénica de utilización de polifármacos y el uso de sangrías y purgas, aunque a pesar de ello a penas si se muestran alternativas eficaces, por lo que la tradición permanece. De esta forma se siguen usando la famosa Triaca y el Mitridato, como antídotos de venenos, tal y como se venía haciendo desde tiempos remotos. De hecho su preparación suponía la puesta en marcha de importantes y fastuosas ceremonias protagonizadas por farmacéuticos y la exclusividad de su comercialización caía en manos de los Colegios Profesionales, como por ejemplo el Colegio de Boticarios de Madrid que funcionó durante décadas gracias a los beneficios de este negocio.

Es el siglo también de los remedios secretos, preparados cuya composición cuali-cuantitativa era desconocida para la ciudadanía y que solo conocía su preparador, el cual no tenía por que ser boticario ni médico, y generalmente no lo era y se aprovechaba de la incultura general y el desconocimiento sobre como tratar las enfermedades que acuciaban a la población. Estos remedios se presentaban como poseedores de unas propiedades extraordinarias de forma que servían para aliviar multitud de males y aunque eran denostados por los médicos más sensatos, eran de elevado uso por parte de la población general. El uso desmedido de estos remedios hizo necesaria una regulación por parte de las autoridades, mediante la cual había que obtener una licencia que permitiese la comercialización de los mismos. En España, el RTPM, una vez más, era el encargado de emitir tales licencias (Basante Pol, 2010). Ejemplo de estos remedios tenemos el llamado *Orvietano*, inventado por un charlatán italiano de nombre Cristoforo Contugi y natural de Orvieto, que se hizo rico con sus ventas, a pesar de su inutilidad terapéutica total (Puerto Sarmiento, 2009).

También productos químicos que fueron comercializados como remedios secretos y que más tarde se desveló su composición: el *agua de Ravel*, preparado a base de ácido sulfúrico diluido y hojas de adormidera, el *agua de Alibour* preparado con una disolución de sales cúpricas, azafrán, y alcanfor o el *láudano de Rousseau* (Folch Jou, et al., 1986)

El siglo XVIII trae a España una nueva dinastía para la corona, los Borbones. Al no tener descendencia Carlos II de Austria, nombra heredero a Felipe, duque de Anjou y nieto del rey Luis XIV de Francia, el cual comienza a reinar de forma efectiva en 1714, después de la Guerra de Sucesión, como Felipe V.

El primer objetivo de Felipe V es transformar la monarquía existente en una monarquía absoluta y llevar a cabo una modernización de todas las instituciones del país. Para ello era preciso centralizar el gobierno y más concretamente centralizar el poder en manos del rey, con lo que anula los fueros y privilegios de Valencia, Aragón, Mallorca y Cataluña.

En lo científico, establece alianzas con los ilustrados, crea centros ajenos a la Universidad, donde se practica y enseña la nueva Ciencia, como la Regia Sociedad Sevillana de Medicina y otras Ciencias.

El RTPM encarna la centralización de la administración y legislación sanitaria. En la anulación de los fueros y privilegios de las regiones mencionadas anteriormente se incluyen también a los Colegios Profesionales que tanto peso tenían en estas ciudades, así, pierden parte de sus privilegios, como las visitas a las boticas, particulares y de hospital, y siendo el RTPM el que las efectúa a partir de entonces.

A mediados de siglo, en 1757 se declara oficial la *Pharmacopea Matritensis* de 1739 para toda España. A ella se debían atener todos los boticarios en la preparación de sus medicinas, siendo obligatoria su tenencia en la botica y exigible en las visitas de inspección (Folch Jou, et al., 1986).

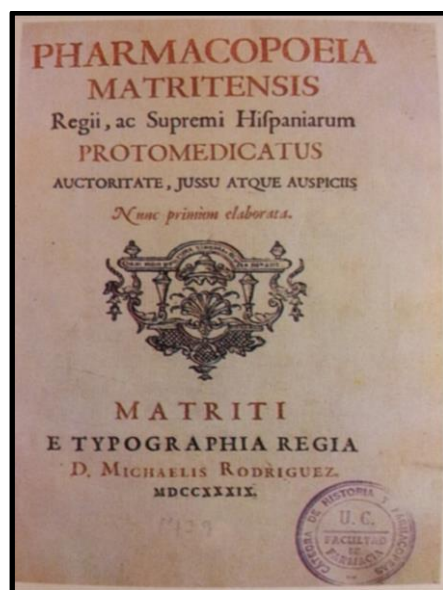


Ilustración 10. Imagen de la portada de la Pharmacopea Matritensis.

Facultad de Farmacia de la Universidad Complutense de Madrid

La Real Botica, que había sido creada en 1594 por Felipe II, con el fin de proporcionar servicio farmacéutico al rey, a su familia y al personal de la Real Casa, se encuentra ahora, con los Borbones, ante un periodo de

esplendor científico y administrativo concedido por el rey como parte de la centralización del poder.

Respecto a la situación de las boticas de los hospitales, ésta es de lo más variado, pues no hay un reglamento que regularice todas las situaciones existentes. Encontramos así hospitales que poseían botica propia, como veremos en el caso del Hospital General y de la Pasión de Madrid, y el Hospital del Buen Suceso, en el que el boticario Santiago Rubio era propietario de la botica hacia el 1700 (Basante Pol, 1977), hospitales que disponían de botica dentro de su recinto pero que no eran de su propiedad sino de un boticario particular, el cual podía traspasarla cuando quisiera, y también hospitales que disponían de botica la cual se arrendaba a un boticario que suministraba las medicinas a los enfermos ingresados y podía vender también al público en general, como vimos anteriormente y seguía así el Hospital de La Latina de Madrid; también había hospitales con botica propia pero fuera de sus instalaciones, como veremos en el Hospital de los Reyes de Granada, que ha cambiado su situación desde que lo vimos por última vez.

Siguen, así mismo, siendo muchos los hospitales que no tienen botica propia, obteniendo los medicamentos de farmacias privadas próximas al hospital, que podían o no establecer un botiquín dentro de las instalaciones del hospital.

Retomamos en este punto el Hospital de los Reyes de Granada, un siglo después, el cual pasa a tener botica propia, cuando hasta ahora se había surtido de medicamentos a través de diversos boticarios que tenían botica de su propiedad en Granada. La expulsión de los jesuitas de España en 1767, hizo el que estado confiscara todos sus bienes, entre los cuales figuraba una botica que había instalada en el Colegio San Pablo de Granada. En 1770 se hizo donación de esta botica al hospital. Esto representa una oportunidad única para que el hospital disponga de botica propia y pueda reducir el presupuesto en medicamentos, pero inexplicablemente la Junta

Mayor del hospital decide subastar la botica con todos sus enseres. Al final nada se decide y toda ella va a parar a un almacén durante años.

Resulta raro que una oportunidad tan buena para el hospital se pierda de esta manera. Afortunadamente, años más tarde, en 1775, con el cambio de Superintendente del hospital, se decide recomponer la botica y buscar una casa cercana al hospital para su instalación, posiblemente por que el hospital no tuviese hueco aceptable para su instalación dentro del mismo. De esta forma calculan que el presupuesto se podría reducir a la mitad, como así acuerdan con el boticario contratado, Don Manuel Carrión. Hay que tener en cuenta que el alquiler de la casa lo paga el hospital y el mercurio lo suministra el hospital. Además se permite al boticario la dispensación de medicamentos al público en general. Es un caso singular, botica propia del hospital, situada fuera de sus instalaciones, en la que el boticario no está a sueldo y además puede vender al público. (Valverde López , 2009).

En estos mismos años, en 1760, se aprueban por el rey Carlos III, las *Ordenanzas de los Reales Hospitales General y de la Pasión de Madrid*, las cuales constan de dieciocho capítulos, siendo el capítulo IX el dedicado a la Botica, el cual está dividido en veintisiete puntos. En el inicio de las Ordenanzas, definen así la botica:

"La Botica es un rico depósito, que sobre los generos regulares y precisos, contiene los especificos más costosos, y los mas exquisitos remedios, elaborados con todos los primores de la Facultad por el Boticario mayor y quantos Oficiales pide y necesita para administrarlos con la mayor exactitud. También estos estudian quando no trabajan y a expensas de la acreditada experiencia de su Maestro, son diestros, arreglados y juiciosos".

El trabajo de los oficiales o mancebos también debe dejar hueco para el estudio. En las Ordenanzas se describen las características del Boticario Mayor, el cual debe *"ser persona hábil, aprobada por el Real Proto-Medicato, de toda confianza, y acreditada práctica y experiencia en este*

oficio, de buena vida y costumbres y de estado soltero, por la precisión en que se constituye de vivir dentro de los Hospitales, e inmediato a su Oficina".

Este hospital como vemos, era de los que tenían botica propia dentro del mismo y el Boticario Mayor debía permanecer soltero para estar disponible en todo momento para el hospital, viviendo dentro del mismo. Se le prohíbe además, tener botica propia y solo podrá tratar con los medicamentos destinados a su uso en el hospital y no fuera de él.

Este boticario, que actualmente equivaldría al Jefe de Servicio, debía asistir a la visita de los enfermos junto al médico y cirujano para examinar los efectos producidos por los medicamentos. Adicionalmente disponía de colaboradores, denominados boticarios de sala que existían en igual número que médicos y cirujanos para poder llevar a cabo sus funciones. El Boticario Mayor los destinaba siempre con el mismo médico y no se cambiaban sin grave causa, también los estimulaba a imponerse en el método que observan los médicos para la mayor puntualidad y claridad de los recetarios, que tendrán que comprobar antes de salir de la sala y ver que están correctamente firmados.

Se deduce de este punto una cierta dejadez de los médicos a la hora de escribir y firmar sus prescripciones, punto en el que el boticario debía actuar para que todo estuviese correcto. Esta cuestión parece inalterable por muchos años que pasen.

También hay espacio para la docencia, siendo obligación del Boticario Mayor enseñar el "*conocimiento de las yerbas, simples y compuestos*" a los mancebos, así como darles un curso de Operaciones Químicas en invierno y otro de Botánica en primavera (Anon., 1780 (reimpresión))

Lamentablemente en épocas posteriores, estas Ordenanzas tuvieron escaso desarrollo, tanto en este hospital como en otros del país, posiblemente por no contar con boticarios que dirigiesen sus actividades hacia la clínica y

también por el gran control que ejercía el RTPM sobre las actividades del boticario dentro de la botica y su nulo interés sobre cumplimiento de la normativa referente a la clínica (Martínez Tejero, et al., 1980).

CAPITULO IX.

De la Botica.

I.

ESTA Oficina, que por todas sus circunstancias debe ser uno de los principales objetos de la Junta, ha de mirarse con la mayor atención, procurando no falten los Simples, y Compuestos, que la práctica ha enseñado son los de que mas usan los Facultativos, y especialmente aquellos que consten de sus respectivos Recetarios, sin que por esso se omitan las prevenciones de algunos singulares, que puedan ser utiles al beneficio general de los enfermos.

2.

Con noticia, que deberá dar el Boticario Mayor de las existencias de los Simples, se dará providencia por la Junta para la compra de los repuestos correspondientes, que se pondrán en Almacén separado, con sobrellave, y dos Libros de cuenta, y razon, el uno para notar el dia de la entrada, con el importe de los generos, y otro para que conste de la salida, y elaboramiento à que se destinan.

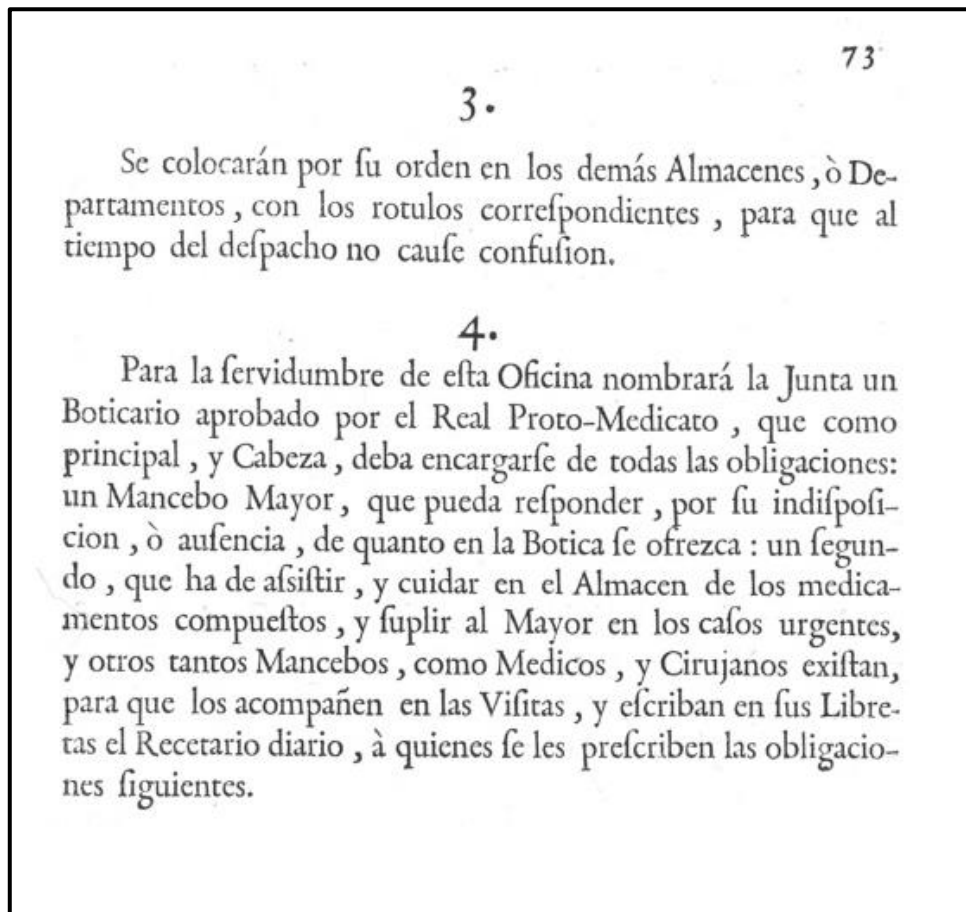


Ilustración 11. Capítulo IX, de la Botica, de las Constituciones y Ordenanzas para el Gobierno de los Reales Hospitales Generales y de la Pasión de Madrid 1760.

Otro ejemplo del que disponemos es el del Hospital General de Valencia, que en sus ordenanzas de 1785 habla sobre lo difícil que había sido mantener una botica bien surtida de todos los medicamentos necesarios, cuando ésta no dependía del hospital, y por ello, se decide en ese momento constituir una nueva botica que sí dependiese del hospital. Para ello contratarían un Maestro Boticario y oficiales y mozos suficientes para llevar el gobierno y la economía de la misma a buen puerto.

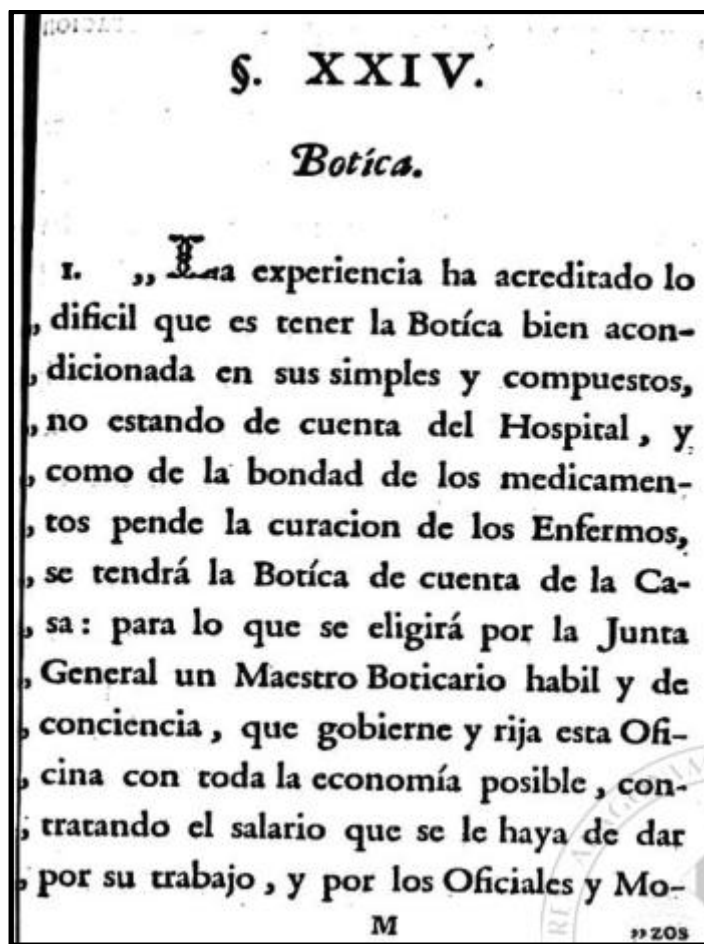


Ilustración 12. Capítulo XXIV dedicado a la Botica.

Constituciones del Hospital General de Valencia de 1785.

Biblioteca de Valencia Bas Carbonell y Biblioteca Valenciana Digital.

También habla en este capítulo de las obligaciones del nuevo boticario, tales como tener bien surtida la botica de todos medicamentos usados en el hospital, para lo que se pondrá de acuerdo con médicos y cirujanos del mismo. Quizá podría determinar este punto un antecedente de las modernas Comisiones de Farmacia establecidas en los hospitales actuales, al menos en el punto de la colaboración para la propuesta de adquisición de medicamentos, si bien no hace referencia a más funciones de las que sí se llevan a cabo en esta Comisión y que más tarde serán comentadas.

La botica debía de llevar dos libros, uno de entradas y otro de salidas, de forma que se controlase en todo momento el circuito de los medicamentos. Se indica así mismo, en estas ordenanzas, la posibilidad de vender medicamentos al público de fuera del hospital obteniendo los consiguientes beneficios económicos (Anon., s.f.)

También tenemos constancia en estos momentos de la actividad del boticario en el anteriormente citado Hospital Real de Santiago de Compostela. Este hospital también es de los que dispone de botica propia y la dedicación del boticario es total, ya que dispone de un tiempo de permanencia física y el resto del tiempo debe estar localizado y disponible por si hubiera alguna urgencia, es decir, estaba de guardia permanente.

El boticario ejerce cargo de Ministro del hospital, lo cual conllevaba una serie de obligaciones tales como asistir a las celebraciones religiosas y a los Cabildos, donde tenía voz y voto.

Su jornada laboral comenzaba con el pase de visita junto al médico, al igual que en el resto de hospitales estudiados, en ella se recogían los medicamentos destinados a los pacientes ingresados para su posterior elaboración. También tenía obligación de estar presente durante las comidas de los enfermos.

Después de la atención a los pacientes ingresados, médico y boticario se dirigían a atender a cierto tipo de pacientes externos: los enfermos pobres no ingresados, para los cuales no se preparaban medicamentos específicos, ni se les dedicaba mucho tiempo, pero si alguno lo requería podía ser ingresado.

Otra de sus obligaciones era dirigir el cultivo de las hierbas medicinales en la huerta del hospital, pues era él el que decidía que plantas cultivar según las necesidades del momento. Dado que la huerta era pequeña, parece factible que no constituyera el único punto de suministro de la botica.

En este hospital el boticario no tenía obligación de permanecer soltero, pero sí de vivir en el recinto hospitalario, para lo cual ocupaba una casa propiedad del hospital anexa al edificio principal y con acceso directo al mismo. El hospital no solo ofrecía vivienda al boticario, sino al resto de sus ministros o al menos a los más importantes, todo ello pensado para estrechar relaciones vecinales entre los mismos. Para el boticario no dejaba de ser una ventaja, ya que aunque es cierto que estaba obligado a vivir en el hospital, le compensaba la vivienda gratis.

En cuanto a sueldo, el boticario tenía una modalidad dual en el pago, ya que recibía su salario una parte en dinero y otra parte en especies, denominada ración, a diferencia del médico y el cirujano que no disponían de ración por lo que el sueldo en dinero era un poco más elevado, siendo algo mayor el del médico que el del cirujano.

Para ejercer en el hospital había que acreditar numerosos años de práctica con algún maestro boticario y pasar el examen del RTPM, además de tener limpieza de sangre, cosa que era puntualmente comprobada por un Oficial de la casa. Éste se desplazaba físicamente al lugar de procedencia del aspirante y allí citaba a varias personas relacionadas con la familia del mismo para hacerles preguntas sobre su procedencia. Si las respuestas eran favorables, se le podía contratar (Sanmartín Míguez, 2001).

Respecto a los estudios de Farmacia, estamos viendo que hasta la fecha se basaban en años de práctica en una botica al lado de un maestro boticario, al cabo de los cuales se podía presentar a un examen ante el RTPM.

La formación recibida en los hospitales era bastante mejor, al menos en algunos, tales como el caso visto del Hospital General y de la Pasión de Madrid, en que los mancebos recibían clases teórico-prácticas variadas según el momento del año. También en el Hospital de Nuestra Señora de Gracia de Zaragoza, se llevaba a cabo hacia el siglo XVIII una estupenda

formación de los mancebos y practicantes de botica, así en un informe dado en 1767 por el regente Manuel Navas de Carrera, se dice que anualmente, desde el 9 de septiembre hasta el 15 de abril, exceptuando *"los domingos, tres días de la Pascua de la Natividad, y dos días de Pascua de Resurrección, a la bela, desde las quatro de la mañana, hasta las seis el mancebo mayor o primero daba clases a todos los mancebos y practicantes, que los mancebos dan de lección preparaciones y elecciones, para el conocimiento de separar los buenos de los malos de todos los entes, asi del País como de Indias, y demás que se hallan en uso y la parte perteneciente a la Botánica"* .

Sigue el informe contando que el boticario regente daba los sábados un repaso general a lo visto durante la semana. También una vez al mes el mancebo mayor hacía una exposición sobre química o galénica que era comentado entre todos, siendo las clases teóricas y prácticas (Andrés Arribas, 1991).

Y mientras, avanza el siglo y comienza a reinar Carlos III en 1759, alcanzándose durante su reinado una época de gran esplendor científico. Se crean nuevas instituciones científicas, aparte de las ya creadas en años anteriores, Colegios Profesionales, como los de Cirugía de Barcelona y Madrid y se lleva a cabo la reforma universitaria con nuevos planes de estudio de Medicina en Valladolid, Valencia, Alcalá de Henares, Santiago, Oviedo, Granada y Salamanca.

Por Real Cédula del 13 de abril de 1780, se escinde el RTPM en tres Audiencias diferentes: Medicina, Cirugía y Farmacia. Esta división fue promovida por los farmacéuticos de cámara, en especial el Boticario Mayor de Palacio, José Martínez Toledano que logró convencer a las autoridades de que las tres profesiones se debían regir de forma independiente y a cargo de profesionales de las mismas. Decía de este modo la disposición firmada por el rey: *"he resuelto que se dirijan y gobiernen por sí mismas en el*

protomedicato las facultades de Medicina, Cirugía y Farmacia; que cada una de ellas y sin dependencia de la otra, tengan sus audiencias separadas, hagan los exámenes de su respectiva facultad y administren justicia, conociendo de todas las respectivas causas y negocios con el asesor y fiscal a nombre del Protomedicato y sus tenientes, extendiéndola al Protomedicato y alcaldes examinadores, al protocirujano y alcaldes examinadores y al profarmacéutico y alcaldes examinadores”.

Con ello, cada profesión pasó a dirigir administrativamente sus propios asuntos. En lo que a Farmacia se refiere, se constituyó el Profarmacéutico y se impulsó en gran manera los estudios farmacéuticos. Se nombró profarmacéutico al Boticario Mayor de Cámara y alcaldes examinadores a los ayudantes de la Real Botica y a un maestro del Real Jardín Botánico, el cual se afianza como centro docente para Farmacia (Folch Jou, et al., 1986). Vemos aquí la doble función de los boticarios de la Real Botica, que por un lado se ocupaban de las tareas propias de la Oficina de Farmacia y por otro se ocupaban también en gobernar asuntos administrativos de la profesión debido a la confianza que el rey depositaba en ellos.

El autogobierno de las tres profesiones trajo consigo cierto retorno de poder para los gremios, lo que por otro lado se intentaba combatir desde la corona, publicándose los reglamentos de los Colegios de Boticarios de Madrid en 1781 y de Médicos en 1785.

En 1799 se decreta el cese de actividades del RTPM, se disuelven las tres Audiencias y se constituye la Junta General de las Facultades Reunidas de Medicina, Cirugía y Farmacia, por breve tiempo, ya que en 1800 se establece por un lado una Junta Superior de Gobierno de la Facultad para Medicina y Cirugía y por otro la Junta Superior Gubernativa de Farmacia. La enseñanza se hace en instituciones diferentes, los médicos en la Universidad y los cirujanos y farmacéuticos en los Colegios de Cirugía y Farmacia creados en 1805.

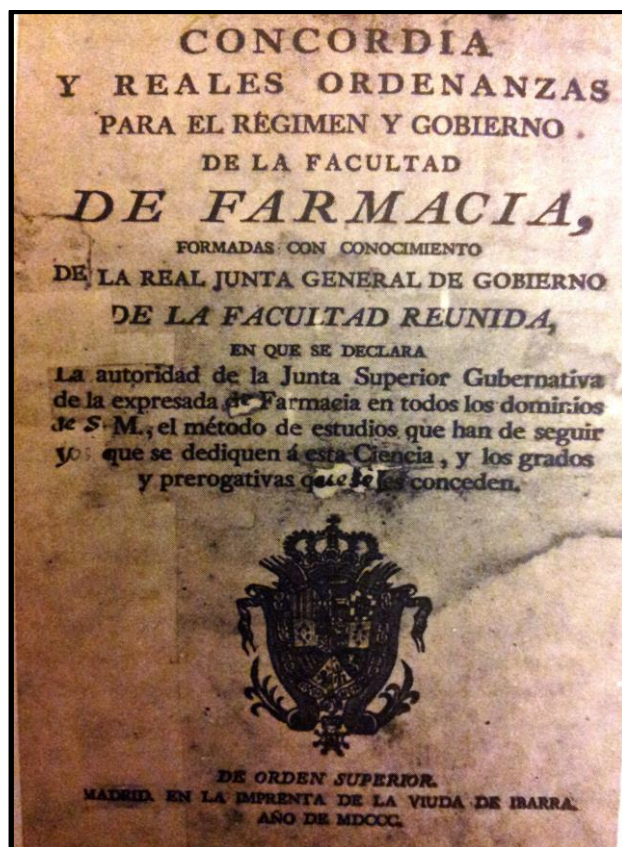


Ilustración 13. Concordia y Reales Ordenanzas para el régimen y gobierno de la Facultad de Farmacia en 1800. (Gómez Caamaño, 1990)

1.5 El siglo XIX. Reales Ordenanzas de Farmacia

En Madrid el Real Colegio de Farmacia comienza sus enseñanzas en 1806, ocupando los mismo locales que ocupaba el Real Colegio de Boticarios, en la calle Atocha, hasta 1815 en que se traslada a la calle del Barco. Adquirió el nombre de Real Colegio de Farmacia de San Fernando por ser éste patrono del monarca reinante en ese momento, Fernando VII. Para la enseñanza se determina que haya dos catedráticos y dos sustitutos. Uno de los catedráticos se ocuparía de enseñar historia natural del reino animal, vegetal y mineral y el otro de la química y la farmacia.

En 1811 se restaura el RTPM y el Real Colegio de Farmacia pasa a estar bajo sus directrices. Después de volver el rey Fernando VII a España se reinstala la Real Junta Superior Gubernativa de Farmacia y se reforman los Colegios de enseñanza fijando la creación de varios colegios en el país, como los de San Carlos y San Antonio, junto al de San Fernando de Madrid y San Vitoriano de Barcelona.

Prácticamente los Colegios se extinguieron a mediados del siglo XIX para dar paso a las modernas Facultades de Farmacia, mediante el Nuevo Plan de Estudios de 1845 (Gómez Caamaño, 1990).

Es el momento de decir adiós a los boticarios y recibir a los nuevos farmacéuticos, licenciados y doctores en Farmacia. Los estudios de Farmacia quedan estructurados en tres etapas: bachiller, licenciado y doctor equiparados en todos los niveles con los estudiantes de Medicina y resto de facultades mayores.

Con las Ordenanzas de 1800 y la constitución de la Real Junta Superior Gubernativa de la Facultad de Farmacia, se regulan de nuevo las visitas a las boticas, que debían ser cada dos años, y se hace referencia a que ninguna botica de hospital, militar, marina, particular o de monasterio pueden excusar dicha visita. Es la única referencia a boticas de hospital en estas ordenanzas.

Hay que tener en cuenta que la situación del país en aquel momento no es nada boyante, por lo que el tema de la sanidad queda un poco de lado hasta que en la Gaceta de Madrid de 7 de diciembre de 1855 se promulga la Ley General de Sanidad, que en su capítulo XIV, *Sobre la expedición de medicamentos*, artículos 81 al 89, hace referencia a que sólo los farmacéuticos autorizados con arreglo a las leyes, podrán expender los medicamentos en sus boticas y con receta de un facultativo los que así se exijan, también habla sobre remedios secretos y su prohibición de venta. Así mismo, el final del capítulo expone que el Gobierno publicará a la mayor brevedad posible las Ordenanzas de Farmacia.



idad.

CAPITULO XIV.
Sobre expedición de medicamentos.

Art. 81. Solo los farmacéuticos autorizados con arreglo á las leyes podrán expender en sus boticas medicamentos simples ó compuestos, no pudiendo hacerlo, sin receta de facultativo, de aquellos que por su naturaleza lo exijan.

Art. 82. Las recetas de los profesores no contendrán abreviaturas, tachaduras, ni enmienda alguna, y expresarán con la mayor claridad y sin hacer uso de signos, en palabras castellanas ó latinas, el número, peso ó medida de los medicamentos.

Art. 83. Tampoco despaclarán los farmacéuticos medicamentos heróicos, recetados en cantidad superior á la que fijan las farmacopeas ó formularios y á la que la prudente práctica aconseja, sin consultar éstos con el facultativo que suscriba la receta.

En caso de que no hubiera equivocación, y de que el facultativo insistiese en que se despaclarase la dosis reclamada, pondrá al pié de la receta, para garantía del farmacéutico, la siguiente fórmula:
«Notificada la receta á instancia del farmacéutico, despáchese bajo mi responsabilidad.»
{Aquí su firma.}

Estas recetas quedarán siempre en las oficinas de farmacia.

Art. 84. Se prohibe la venta de todo remedio secreto. Desde la publicación de esta ley caducan y quedan derogados todos los privilegios ó patentes que se hubieran concedido para su elaboración ó venta.

Art. 85. Todo el que poseyere el secreto de un medicamento útil, y no quisiere publicarlo sin reportar alguna beneficio, deberá presentar la receta al Gobierno, con una memoria circunstanciada de los experimentos ó tentativas que haya hecho para asegurarse de su utilidad en las enfermedades á que se aplique.

Art. 86. El Gobierno pasará estos documentos á la Academia Real de medicina, para que, por medio de una comisión de su seno, se examine el medicamento en cuestión, oyendo al autor siempre que lo tenga por conveniente.

Art. 87. Si hechos todos los experimentos necesarios resultase que el remedio secreto fuese útil á la humanidad, la Academia, al elevar su informe al Gobierno, propondrá la recompensa ó sea que crea debe premiarse á su inventor.

Art. 88. Si el autor se conforma con la recompensa que le otorgue el Gobierno, se publicará la receta y un extracto de los ensayos ó informe redactado por los Comisionados, á fin de que el descubrimiento tenga la publicidad necesaria, y pase á formar parte de las fórmulas de la farmacopea oficial.

Art. 89. En caso de no conformarse con la recompensa propuesta por la Academia, pasará el expediente al Consejo de Sanidad para que dé su dictamen antes de la resolución final del Gobierno. El Gobierno publicará á la mayor brevedad las nuevas ordenanzas de farmacia, poniéndolas en armonía con la presente ley.

Ilustración 14. Ley General de Sanidad de 1855.

Gaceta de Madrid de 7 de diciembre de 1855. (www.boe.es)

Así, por Real Decreto de 18 de abril de 1860, se publican las Ordenanzas para el ejercicio de la Profesión Farmacéutica, Comercio de Drogas y Venta de Plantas Medicinales.

En referencia a la Farmacia Hospitalaria, estas Ordenanzas vienen a concluir con un tema tan polémico en aquel momento como era la dispensación a pacientes no ingresados, ya que en su artículo 28 exponen que los hospitales solo podrán tener botica para su servicio particular, continuando con su despacho abierto al público las boticas de los presidios militares (que desaparecerían más tarde, en 1885).

AÑO CXCIX.

MARTES 24 DE ABRIL DE 1860.

NUMERO 115.

DE SUSCRIBIRSE

En Madrid en el Despacho de la Farmacia Nacional.

PRECIOS DE SUSCRIBICION. Por un año... 12 rs. Por tres meses... 8 rs.

DE SUSCRIBIRSE

En provincias, en todas las Administraciones de Comercio de España.

PRECIOS DE SUSCRIBICION

Por un año... 12 rs. Por tres meses... 8 rs. Por seis meses... 5 rs.

GACETA DE MADRID

PARTE OFICIAL.

PRESENCIA DEL CONSEJO DE MINISTROS.

S. M. la Reina nuestra Señora (Q. D. G.) y su augusta Real familia continúan sin novedad en su importante salud en el Real Sitio de Aranjuez.

MINISTERIO DE LA GOBERNACION.

REAL DECRETO.

En vista de lo consultado por el Consejo de Sanidad del reino y por las Secciones reales de Gobernación y Fomento y Hacienda del Consejo de Estado, y de conformidad con lo propuesto por el Ministro de la Gobernación, de acuerdo con el Consejo de Ministros, Ven-go en decretar que se cumplan y ejecuten las siguientes ordenanzas:

ORDENANZAS PARA EL EJERCICIO DE LA PROFESION DE FARMACIA, COMERCIO DE DROGAS Y VENTA DE PLANTAS MEDICINALES.

CAPITULO I.

Clasificación de los géneros medicinales y personas a quienes compete su venta.

Artículo 1.º Para los efectos de estas ordenanzas se dividen los géneros medicinales en: 1.º Medicamentos que son las sustancias simples ó compuestas, preparadas ya y dispuestas para su uso medicinal inmediato.

2.º Drogas, plantas naturales y productos químicos empleados como primeras materias en la preparación de los medicamentos.

3.º Plantas medicinales indígenas.

Art. 2.º La elaboración y venta de los medicamentos corresponden exclusivamente a las Farmacias aprobadas y con título legal para el ejercicio de su profesión.

Serán, sin embargo, de libre elaboración y venta los jarabes simples ó de refresco, como los de agrón, grosella, barba de elefante, naranja, fresa, singuila, etc., más no los compuestos y propiamente medicinales.

La fabricación de las aguas minerales artificiales deberá ser dirigida necesariamente por un Farmacéutico; y la venta de dichas aguas, así como de las naturales, se hará única y exclusivamente en las boticas ó farmacias.

La venta de los objetos naturales, drogas, y productos químicos corresponde al comercio general titulado de droguería, y en consecuencia lo es la venta al público de las plantas medicinales ó indígenas que constituyen la industria especial de los herbolarios ó hierberos.

Art. 3.º El derecho exclusivo profesional de los Farmacéuticos y la libertad de comercio é industria de los drogueros y herbolarios se sujetarán, no obstante, en su ejercicio á las prescripciones de estas ordenanzas.

CAPITULO II.

Del ejercicio de la farmacia.

Art. 4.º La profesión de farmacia se ejercerá: 1.º Estableciendo una botica pública. 2.º Adquiriendo la propiedad de alguna ya establecida.

Art. 5.º Tomando á su cargo, en calidad de regente, la de alguna persona ó corporación autorizada para tenerla.

Art. 6.º Todo Farmacéutico que quiera establecer una botica pública ó abrir de nuevo la que tenía establecida, si hubiese estado cerrada por más de tres meses, lo participará al Alcalde del pueblo en una instancia acompañada de los documentos que siguen:

1.º El título de Farmacéutico ó una copia literal y autorizada del mismo.

2.º Un plano geográfico ó un croquis de las piezas ó locales destinados para elaborar, conservar y expender los medicamentos.

Un catálogo de los medicamentos simples y compuestos que tenga dispuestos para el surtido de la botica, y otro de los aparatos, instrumentos y enseres del laboratorio, con arreglo al peticionario que rigiere.

Art. 7.º El Alcalde pasará sin demora alguna el expediente al Subdelegado de Farmacia del partido, y este se pondrá inmediatamente de acuerdo con aquella Autoridad para proceder á la visita de inspección prescrita en el art. 12 de estas ordenanzas.

Art. 8.º Acordada la autorización para abrir una botica, pondrá el Farmacéutico en la parte exterior y superior de la puerta un rótulo que diga: «Farmacia del... (Licenciado ó Doctor D. N. N. (nombre y apellido)).»

Tendrá además un sello de mano con la inscripción «Farmacia de... (el apellido),» que estará obligado á imprimir ó poner en todas las recetas que despache, así como en los rótulos de las botas ó vasijas de la botica, y de las vasijas, cajas, papeles, &c. que contengan

los medicamentos y demás artículos que despachen.

Art. 9.º Los Farmacéuticos tendrán debidamente guardados en un armario especial las sustancias venenosas y los medicamentos de virtud más fuerte.

Art. 10.º Los Farmacéuticos están obligados á habitar en su establecimiento; á dirigir personalmente las operaciones del laboratorio; á despachar por sí ó bajo su inmediata responsabilidad los medicamentos y las recetas, y á guardar en su poder la llave del armario de las sustancias venenosas y de virtud fuerte.

Art. 11.º Los Farmacéuticos con botica abierta no podrán ausentarse por más de un mes del pueblo donde se hallen establecidos, sin dejar un Regente ó Farmacéutico aprobado que los sustituya en la dirección y la responsabilidad de la oficina. Solo en ausencia que no exceda de un mes podrá dejar consignado el despacho de la botica á una persona versada en él, quedando ademas á la custodia ó vigilancia de la oficina algún otro Farmacéutico del pueblo ó de las inmediaciones.

Art. 12.º Ningún Farmacéutico podrá tener ó registrar más que una sola botica, sea en el mismo ó en diferentes pueblos.

Art. 13.º En las boticas públicas no podrán los Farmacéuticos vender otros artículos que medicamentos, productos químicos que tengan con estas inmediata relación, ni que siempre en cantidad ó dosis terapéutica, y aparatos, vasos ó objetos de aplicación, y relativa ó de uso inmediato para la curación y asistencia de los enfermos.

Art. 14.º Los Farmacéuticos con botica abierta no pueden ejercer simultáneamente la Medicina ni la Cirujía, sin cuando tengan el título legal para el ejercicio de estas últimas facultades.

Art. 15.º Los Farmacéuticos no pueden tener ni registrar botica en los pueblos donde no haya más que un solo Médico ó un solo Cirujano. Esta circunstancia se tendrá presente al acordar la autorización para el establecimiento ó el traslado de la botica; pero después de establecido ya el Farmacéutico, la prohibición de ejercer en el mismo pueblo se entenderá impuesta al Médico ó Cirujano respecto de aquel que ya hubiere establecido en él.

Art. 16.º Los Farmacéuticos responden de la buena calidad y preparación, así de los medicamentos químicos ó de composición definida, que naturalmente elaboran en su oficina, como de los medicamentos ó productos químicos que adquieren ó preparan en el extranjero, cuando los adquiriera en el comercio; en este último caso se hallan obligados á reconocer el comercio de origen, y á registrarlos é inscribirlos á la conveniente publicación cuando fuere necesario.

Art. 17.º Queda absolutamente prohibida, según la ley de Sanidad, la venta de todo remedio secreto, especial, específico ó prescriptivo ó de composición ignorada, sin cual fuere su denominación.

Art. 18.º Queda igualmente prohibida la introducción y venta de todo remedio ó medicamento químico ó compuesto del extranjero que no se halla nominalmente consignado en el catálogo de Aduanas.

Art. 19.º Para que tenga lugar esta consignación en el arancel, que autorizará el Ministerio de Farmacia, se requiere una instancia de un Profesor de Medicina ó de Farmacia, acompañada de dos ejemplares de la farmacia, formulario, obra ó periódico de Medicina ó de Farmacia, en que conste la composición determinada del medicamento extranjero, cuya introducción se desea. Para resolver acerca de estas instancias procederá conforme de la Real Academia de Medicina de Madrid y del Consejo de Sanidad.

Art. 20.º Los Farmacéuticos no despreciarán sin recata de facultativo legalmente autorizado, sino aquellos medicamentos que son de uso común en la medicina doméstica, y los que suelen prescribir verbalmente los mismos facultativos médicos, cirujanos ó veterinarios.

Art. 21.º Ann con recata, no despreciarán los Farmacéuticos medicamento alguno herético en dosis extraordinaria sin consultar antes con el facultativo que prescribe la receta y exigir la ratificación de este.

Las recetas ratificadas se guardarán en poder del Farmacéutico, y de las demás llevará este un libro copiatorio ó registro diario, que exhibirá siempre que sea requerido por la Autoridad competente.

Art. 22.º Se prohíbe á los Farmacéuticos, únicos autorizados para la venta de remedios y medicamentos, anunciar estos en periódico alguno que no sea especial de Medicina, Cirujía, Farmacia ó Veterinaria.

Art. 23.º El Farmacéutico que adquiere por compra ó traspaso una botica ya establecida, lo participará al Alcalde del pueblo en una instancia acompañada de los mismos documentos que anexa el art. 6.º

Art. 24.º Los Visitas á boticas menores de los Farmacéuticos con botica abierta que fallosen, podrán seguir con la botica abierta siempre que esta sea registrada por un Farmacéutico legalmente aprobado y autorizado. Las visitas podrán usar de este derecho solamente mientras permanezca en estado de tales, y los hijos durante su menor edad.

Art. 25.º En el caso de que halla el artículo anterior, la Visita ó los revisores dirigirán una instancia al Alcalde del pueblo, justificando su derecho, acompañando á esta instancia la del Farmacéutico que ha de registrar la botica con los documentos expresados en el art. 6.º Este expediente seguirá los mismos trámites marcados en el art. 6.º

Art. 26.º Los Farmacéuticos regentes contraen las mismas obligaciones é igual responsabilidad que los propietarios de las boticas en los artículos 9.º y siguiente de estas ordenanzas.

Art. 27.º Las boticas del Real Patrimonio no son lícitas y las de los hospitales civiles y militares no podrán tener ni registrar botica para su servicio particular. Continuarán, sin embargo, con el ejercicio de la industria de las boticas de los presbiteros militares.

Art. 28.º Las boticas ó botiquines de los lugares distantes de poblado, hospicios, &c., serán servidas de medicamentos por un Farmacéutico aprobado, y no siendo este en el pueblo, al cargo de otro ó de persona debidamente autorizada.

Art. 29.º Dispondrá el Gobierno la publicación, con el nombre de Petitorio, que contendrá las sustancias simples y medicamentos oficiales de utilidad más conocida y mejor experimentada en la medicina médica, así como de los instrumentos, vasos y aparatos más indispensables para su preparación, que deberá ser de uso común en toda botica con debida exactitud al público, imprimiendo que los boticas de los hospitales, &c., serán servidas de medicamentos por un Farmacéutico aprobado, y no siendo este en el pueblo, al cargo de otro ó de persona debidamente autorizada.

Art. 30.º Dispondrá el Gobierno la publicación, con el nombre de Petitorio, que contendrá las sustancias simples y medicamentos oficiales de utilidad más conocida y mejor experimentada en la medicina médica, así como de los instrumentos, vasos y aparatos más indispensables para su preparación, que deberá ser de uso común en toda botica con debida exactitud al público, imprimiendo que los boticas de los hospitales, &c., serán servidas de medicamentos por un Farmacéutico aprobado, y no siendo este en el pueblo, al cargo de otro ó de persona debidamente autorizada.

Art. 31.º En el caso de que halla el artículo anterior, la Visita ó los revisores dirigirán una instancia al Alcalde del pueblo, justificando su derecho, acompañando á esta instancia la del Farmacéutico que ha de registrar la botica con los documentos expresados en el art. 6.º Este expediente seguirá los mismos trámites marcados en el art. 6.º

Art. 32.º Cada decenio, ó ántes, si así lo creyese conveniente el Gobierno, á propuesta del Consejo de Sanidad, se revalidará el petitorio, farmacia y tarifa oficiales, procediéndose á esta revisión por una comisión nombrada en conformidad á lo dispuesto en el artículo 34.º, y siguiendo los trámites prescritos en los artículos 35.º, 36.º y 37.º

Art. 33.º Estos trabajos de revisión servirán de materia para un apéndice oficial que se insertará en la adjudicación de premios, ó en otros objetos propios de su instituto, dando cuenta justificada de todo al Gobierno.

Art. 34.º Todos los Farmacéuticos con botica abierta están obligados á poseer un ejemplar del petitorio, farmacia y tarifa vigentes, con sus apélices oficiales, si los hubiere.

Art. 35.º Los farmacéuticos que no hubieren cumplido con lo dispuesto en el artículo 34.º, serán sancionados con la pérdida de su título profesional, y no podrán ejercer su profesión hasta que lo hubieren cumplido.

Art. 36.º Los farmacéuticos que no hubieren cumplido con lo dispuesto en el artículo 34.º, serán sancionados con la pérdida de su título profesional, y no podrán ejercer su profesión hasta que lo hubieren cumplido.

Art. 37.º Los farmacéuticos que no hubieren cumplido con lo dispuesto en el artículo 34.º, serán sancionados con la pérdida de su título profesional, y no podrán ejercer su profesión hasta que lo hubieren cumplido.

Art. 38.º Los farmacéuticos que no hubieren cumplido con lo dispuesto en el artículo 34.º, serán sancionados con la pérdida de su título profesional, y no podrán ejercer su profesión hasta que lo hubieren cumplido.

Art. 39.º Los farmacéuticos que no hubieren cumplido con lo dispuesto en el artículo 34.º, serán sancionados con la pérdida de su título profesional, y no podrán ejercer su profesión hasta que lo hubieren cumplido.

Art. 40.º Los farmacéuticos que no hubieren cumplido con lo dispuesto en el artículo 34.º, serán sancionados con la pérdida de su título profesional, y no podrán ejercer su profesión hasta que lo hubieren cumplido.

Art. 41.º Los farmacéuticos que no hubieren cumplido con lo dispuesto en el artículo 34.º, serán sancionados con la pérdida de su título profesional, y no podrán ejercer su profesión hasta que lo hubieren cumplido.

Art. 42.º Los farmacéuticos que no hubieren cumplido con lo dispuesto en el artículo 34.º, serán sancionados con la pérdida de su título profesional, y no podrán ejercer su profesión hasta que lo hubieren cumplido.

Art. 43.º Los farmacéuticos que no hubieren cumplido con lo dispuesto en el artículo 34.º, serán sancionados con la pérdida de su título profesional, y no podrán ejercer su profesión hasta que lo hubieren cumplido.

Art. 44.º Los farmacéuticos que no hubieren cumplido con lo dispuesto en el artículo 34.º, serán sancionados con la pérdida de su título profesional, y no podrán ejercer su profesión hasta que lo hubieren cumplido.

Art. 45.º Los farmacéuticos que no hubieren cumplido con lo dispuesto en el artículo 34.º, serán sancionados con la pérdida de su título profesional, y no podrán ejercer su profesión hasta que lo hubieren cumplido.

Art. 46.º Los farmacéuticos que no hubieren cumplido con lo dispuesto en el artículo 34.º, serán sancionados con la pérdida de su título profesional, y no podrán ejercer su profesión hasta que lo hubieren cumplido.

Art. 47.º Los farmacéuticos que no hubieren cumplido con lo dispuesto en el artículo 34.º, serán sancionados con la pérdida de su título profesional, y no podrán ejercer su profesión hasta que lo hubieren cumplido.

Art. 48.º Los farmacéuticos que no hubieren cumplido con lo dispuesto en el artículo 34.º, serán sancionados con la pérdida de su título profesional, y no podrán ejercer su profesión hasta que lo hubieren cumplido.

Art. 49.º Los farmacéuticos que no hubieren cumplido con lo dispuesto en el artículo 34.º, serán sancionados con la pérdida de su título profesional, y no podrán ejercer su profesión hasta que lo hubieren cumplido.

Art. 50.º Los farmacéuticos que no hubieren cumplido con lo dispuesto en el artículo 34.º, serán sancionados con la pérdida de su título profesional, y no podrán ejercer su profesión hasta que lo hubieren cumplido.

Art. 51.º Los farmacéuticos que no hubieren cumplido con lo dispuesto en el artículo 34.º, serán sancionados con la pérdida de su título profesional, y no podrán ejercer su profesión hasta que lo hubieren cumplido.

Art. 52.º Los farmacéuticos que no hubieren cumplido con lo dispuesto en el artículo 34.º, serán sancionados con la pérdida de su título profesional, y no podrán ejercer su profesión hasta que lo hubieren cumplido.

Art. 53.º Los farmacéuticos que no hubieren cumplido con lo dispuesto en el artículo 34.º, serán sancionados con la pérdida de su título profesional, y no podrán ejercer su profesión hasta que lo hubieren cumplido.

Art. 54.º Los farmacéuticos que no hubieren cumplido con lo dispuesto en el artículo 34.º, serán sancionados con la pérdida de su título profesional, y no podrán ejercer su profesión hasta que lo hubieren cumplido.

Art. 55.º Los farmacéuticos que no hubieren cumplido con lo dispuesto en el artículo 34.º, serán sancionados con la pérdida de su título profesional, y no podrán ejercer su profesión hasta que lo hubieren cumplido.

Art. 56.º Los farmacéuticos que no hubieren cumplido con lo dispuesto en el artículo 34.º, serán sancionados con la pérdida de su título profesional, y no podrán ejercer su profesión hasta que lo hubieren cumplido.

Art. 57.º Los farmacéuticos que no hubieren cumplido con lo dispuesto en el artículo 34.º, serán sancionados con la pérdida de su título profesional, y no podrán ejercer su profesión hasta que lo hubieren cumplido.

Art. 58.º Los farmacéuticos que no hubieren cumplido con lo dispuesto en el artículo 34.º, serán sancionados con la pérdida de su título profesional, y no podrán ejercer su profesión hasta que lo hubieren cumplido.

Art. 59.º Los farmacéuticos que no hubieren cumplido con lo dispuesto en el artículo 34.º, serán sancionados con la pérdida de su título profesional, y no podrán ejercer su profesión hasta que lo hubieren cumplido.

Art. 60.º Los farmacéuticos que no hubieren cumplido con lo dispuesto en el artículo 34.º, serán sancionados con la pérdida de su título profesional, y no podrán ejercer su profesión hasta que lo hubieren cumplido.

Art. 61.º Los farmacéuticos que no hubieren cumplido con lo dispuesto en el artículo 34.º, serán sancionados con la pérdida de su título profesional, y no podrán ejercer su profesión hasta que lo hubieren cumplido.

Art. 62.º Los farmacéuticos que no hubieren cumplido con lo dispuesto en el artículo 34.º, serán sancionados con la pérdida de su título profesional, y no podrán ejercer su profesión hasta que lo hubieren cumplido.

Art. 63.º Los farmacéuticos que no hubieren cumplido con lo dispuesto en el artículo 34.º, serán sancionados con la pérdida de su título profesional, y no podrán ejercer su profesión hasta que lo hubieren cumplido.

Art. 64.º Los farmacéuticos que no hubieren cumplido con lo dispuesto en el artículo 34.º, serán sancionados con la pérdida de su título profesional, y no podrán ejercer su profesión hasta que lo hubieren cumplido.

Art. 65.º Los farmacéuticos que no hubieren cumplido con lo dispuesto en el artículo 34.º, serán sancionados con la pérdida de su título profesional, y no podrán ejercer su profesión hasta que lo hubieren cumplido.

Art. 66.º Los farmacéuticos que no hubieren cumplido con lo dispuesto en el artículo 34.º, serán sancionados con la pérdida de su título profesional, y no podrán ejercer su profesión hasta que lo hubieren cumplido.

Art. 67.º Los farmacéuticos que no hubieren cumplido con lo dispuesto en el artículo 34.º, serán sancionados con la pérdida de su título profesional, y no podrán ejercer su profesión hasta que lo hubieren cumplido.

Art. 68.º Los farmacéuticos que no hubieren cumplido con lo dispuesto en el artículo 34.º, serán sancionados con la pérdida de su título profesional, y no podrán ejercer su profesión hasta que lo hubieren cumplido.

Art. 69.º Los farmacéuticos que no hubieren cumplido con lo dispuesto en el artículo 34.º, serán sancionados con la pérdida de su título profesional, y no podrán ejercer su profesión hasta que lo hubieren cumplido.

Art. 70.º Los farmacéuticos que no hubieren cumplido con lo dispuesto en el artículo 34.º, serán sancionados con la pérdida de su título profesional, y no podrán ejercer su profesión hasta que lo hubieren cumplido.

Art. 71.º Los farmacéuticos que no hubieren cumplido con lo dispuesto en el artículo 34.º, serán sancionados con la pérdida de su título profesional, y no podrán ejercer su profesión hasta que lo hubieren cumplido.

Art. 72.º Los farmacéuticos que no hubieren cumplido con lo dispuesto en el artículo 34.º, serán sancionados con la pérdida de su título profesional, y no podrán ejercer su profesión hasta que lo hubieren cumplido.

Art. 73.º Los farmacéuticos que no hubieren cumplido con lo dispuesto en el artículo 34.º, serán sancionados con la pérdida de su título profesional, y no podrán ejercer su profesión hasta que lo hubieren cumplido.

Art. 74.º Los farmacéuticos que no hubieren cumplido con lo dispuesto en el artículo 34.º, serán sancionados con la pérdida de su título profesional, y no podrán ejercer su profesión hasta que lo hubieren cumplido.

Art. 75.º Los farmacéuticos que no hubieren cumplido con lo dispuesto en el artículo 34.º, serán sancionados con la pérdida de su título profesional, y no podrán ejercer su profesión hasta que lo hubieren cumplido.

Art. 76.º Los farmacéuticos que no hubieren cumplido con lo dispuesto en el artículo 34.º, serán sancionados con la pérdida de su título profesional, y no podrán ejercer su profesión hasta que lo hubieren cumplido.

Art. 77.º Los farmacéuticos que no hubieren cumplido con lo dispuesto en el artículo 34.º, serán sancionados con la pérdida de su título profesional, y no podrán ejercer su profesión hasta que lo hubieren cumplido.

Art. 78.º Los farmacéuticos que no hubieren cumplido con lo dispuesto en el artículo 34.º, serán sancionados con la pérdida de su título profesional, y no podrán ejercer su profesión hasta que lo hubieren cumplido.

Art. 79.º Los farmacéuticos que no hubieren cumplido con lo dispuesto en el artículo 34.º, serán sancionados con la pérdida de su título profesional, y no podrán ejercer su profesión hasta que lo hubieren cumplido.

Art. 80.º Los farmacéuticos que no hubieren cumplido con lo dispuesto en el artículo 34.º, serán sancionados con la pérdida de su título profesional, y no podrán ejercer su profesión hasta que lo hubieren cumplido.

Art. 81.º Los farmacéuticos que no hubieren cumplido con lo dispuesto en el artículo 34.º, serán sancionados con la pérdida de su título profesional, y no podrán ejercer su profesión hasta que lo hubieren cumplido.

Art. 82.º Los farmacéuticos que no hubieren cumplido con lo dispuesto en el artículo 34.º, serán sancionados con la pérdida de su título profesional, y no podrán ejercer su profesión hasta que lo hubieren cumplido.

Art. 83.º Los farmacéuticos que no hubieren cumplido con lo dispuesto en el artículo 34.º, serán sancionados con la pérdida de su título profesional, y no podrán ejercer su profesión hasta que lo hubieren cumplido.

Art. 84.º Los farmacéuticos que no hubieren cumplido con lo dispuesto en el artículo 34.º, serán sancionados con la pérdida de su título profesional, y no podrán ejercer su profesión hasta que lo hubieren cumplido.

Art. 85.º Los farmacéuticos que no hubieren cumplido con lo dispuesto en el artículo 34.º, serán sancionados con la pérdida de su título profesional, y no podrán ejercer su profesión hasta que lo hubieren cumplido.

Art. 86.º Los farmacéuticos que no hubieren cumplido con lo dispuesto en el artículo 34.º, serán sancionados con la pérdida de su título profesional, y no podrán ejercer su profesión hasta que lo hubieren cumplido.

Art. 87.º Los farmacéuticos que no hubieren cumplido con lo dispuesto en el artículo 34.º, serán sancionados con la pérdida de su título profesional, y no podrán ejercer su profesión hasta que lo hubieren cumplido.

Art. 88.º Los farmacéuticos que no hubieren cumplido con lo dispuesto en el artículo 34.º, serán sancionados con la pérdida de su título profesional, y no podrán ejercer su profesión hasta que lo hubieren cumplido.

Art. 89.º Los farmacéuticos que no hubieren cumplido con lo dispuesto en el artículo 34.º, serán sancionados con la pérdida de su título profesional, y no podrán ejercer su profesión hasta que lo hubieren cumplido.

Art. 90.º Los farmacéuticos que no hubieren cumplido con lo dispuesto en el artículo 34.º, serán sancionados con la pérdida de su título profesional, y no podrán ejercer su profesión hasta que lo hubieren cumplido.

Art. 91.º Los farmacéuticos que no hubieren cumplido con lo dispuesto en el artículo 34.º, serán sancionados con la pérdida de su título profesional, y no podrán ejercer su profesión hasta que lo hubieren cumplido.

Art. 92.º Los farmacéuticos que no hubieren cumplido con lo dispuesto en el artículo 34.º, serán sancionados con la pérdida de su título profesional, y no podrán ejercer su profesión hasta que lo hubieren cumplido.

Art. 93.º Los farmacéuticos que no hubieren cumplido con lo dispuesto en el artículo 34.º, serán sancionados con la pérdida de su título profesional, y no podrán ejercer su profesión hasta que lo hubieren cumplido.

Art. 94.º Los farmacéuticos que no hubieren cumplido con lo dispuesto en el artículo 34.º, serán sancionados con la pérdida de su título profesional, y no podrán ejercer su profesión hasta que lo hubieren cumplido.

Ilustración 15. Ordenanzas para el ejercicio de la profesión de Farmacia, comercio de drogas y venta de plantas medicinales. Real Decreto de 18 de abril de 1860. Gaceta de Madrid de 24 de abril de 1860.

Esta nueva norma trajo consecuencias en algunos casos, como en el de boticas de hospitales que dependían para su supervivencia en gran medida de las ventas a pacientes no ingresados. Por ejemplo tenemos el caso de la botica del Hospital de San Mateo, en Sigüenza. El hospital se fundó en 1445, y al principio de su andadura se abastecía de medicamentos en las dos boticas que había en la ciudad, pero viendo que resultaba caro pagar las facturas de las recetas, se decidió abrir una botica en el hospital. Finalmente, en 1664 se inaugura la nueva botica. Durante su existencia, ésta se mantiene en gran medida por las ventas al público en general, incluso viene gente de poblaciones cercanas a Sigüenza a comprar medicamentos. Al aparecer las Ordenanzas de 1860 y prohibir que se siguieran vendiendo medicamentos a pacientes no ingresados, la botica queda en precario y se le hace imposible subsistir. Después de diversas gestiones por parte del Cabildo que gestionaba el hospital para poder mantener abierta la botica a los pacientes no ingresados, se concluye que esto no es posible, la botica se cierra y el hospital tiene que pasar a surtir de las boticas abiertas en la ciudad (Sanz Serrulla, 2011).

El Hospital de la Misericordia de Cádiz también tenía botica abierta al público. Parece ser que no se siguió muy estrictamente la prohibición de vender medicamentos a pacientes no ingresados, al menos hasta que se elaboró un nuevo Reglamento en 1889, el cual expuso en su artículo primero claramente la prohibición expresa de vender al público.

Pero las Ordenanzas de 1860 solo hacen referencia a las boticas de los hospitales para incidir sobre el punto de dispensación a pacientes no ingresados, no comentan nada más al respecto por lo que estas boticas se siguen rigiendo por las ordenanzas que rigen en cada hospital, cada uno con las suyas.

Así por ejemplo el Hospital General de Valencia, que fundó su botica en el siglo XVIII como ha quedado dicho, un siglo después la tiene plenamente establecida y se describe como tal en sus Ordenaciones publicadas en el siglo XIX. Aparece ahora como un departamento independiente dentro del

hospital, donde el farmacéutico es la máxima autoridad, ya que hasta 1875 no dependió directamente de la dirección del hospital. La dedicación del farmacéutico debía ser exclusiva. Respecto al tema de la dispensación a pacientes no ingresados, ya con anterioridad a las Ordenanzas de 1860, aparecen normas en este hospital en 1854 y 1855 por las que se prohíbe primeramente dispensar medicamentos en la puerta del hospital exceptuando a los pobres que estuviesen acreditados por el alcalde y el vicario y en 1855 se prohíbe totalmente la dispensación eliminándose el libro recetario que se llevaba a tal efecto, quedando únicamente la dispensación de remedios sencillos de urgencia a los más pobres (García Cortés, 1996).

En el Reglamento de 1869 del Hospital de la Santa Cruz de Barcelona, una de las funciones del farmacéutico es la distribución de sus practicantes (mancebos, en otros hospitales) por plantas, según sus conocimientos, para que pasaran visita junto al médico, las recetas habían de consignarse en el libro recetario y éstas debían estar firmadas por el médico para poder dispensarse. Así mismo, el farmacéutico debía estar presente en la distribución de los medicamentos para evitar errores.

En el reglamento del Hospital General de Madrid de 1863, solo considera la dispensación de medicamentos a las enfermerías del hospital y centros de Beneficiencia autorizados y únicamente de medicamentos que estén comprendidos en el Formulario previamente establecido y que estén correctamente identificados. En este hospital los encargados de pasar visita junto al médico eran los estudiantes, llamados *practicantes* en el reglamento, durante dicha visita estaban encargados de anotar los medicamentos en su libreta sin abreviaturas ni signos. Al final de la visita la tenían que presentar para que la firmase el médico y acudir a la farmacia para preparar los medicamentos necesarios. No hace referencia a que ninguno de los farmacéuticos estuviese presente en la visita a los enfermos.

Poco antes de las Ordenanzas de Farmacia de 1860, se aprobó por Real Decreto de 30 de junio de 1858, el Reglamento para la provisión y orden de ascensos en las plazas de facultativos de los establecimientos de Beneficiencia, que a partir de entonces sería por rigurosa oposición, estando confirmados previamente los puestos de aquellos que ya estuviesen trabajando en dichas instituciones. Así pasamos del nombramiento por contrato de los boticarios a la rigurosa oposición a la que se tenían que someter los farmacéuticos con título universitario. Poco más tarde, por Real Decreto de 23 de junio de 1865, se reconoce el Cuerpo de Facultativos de la Beneficiencia Provincial de Madrid.

CAPÍTULO 2

Normativa regulatoria del siglo XX.

Consolidación de la Farmacia Hospitalaria

Durante el siglo XX vamos a asistir al pleno desarrollo de la Farmacia Hospitalaria actual, pilar básico en los hospitales para afrontar la gran evolución y desarrollo de los medicamentos en este siglo. En sintonía con este punto se hace necesaria una especialización para trabajar en el hospital, ya no basta simplemente con la licenciatura. Por ello se crea la especialidad en Farmacia Hospitalaria. También evoluciona la legislación y ya no se rige cada farmacia con las normas de su propio hospital, como hemos visto con las diferentes ordenaciones, ahora se marca una normativa común que todas las farmacias han de cumplir. Lo estudiaremos con detalle en este capítulo.

En los primeros años del siglo XX, por Real Orden de 11 de mayo de 1903, se resuelve un expediente sobre creación de farmacias municipales (ya no habla de boticas) por parte de los Ayuntamientos, a petición de los Colegios Profesionales de Farmacéuticos. Parece que existía conflicto entre la Dirección de Sanidad y la Dirección de Administración. La primera entiende que solo los hospitales de la Beneficiencia provincial y el resto pueden tener botica para uso propio y la segunda reconoce el libre derecho de la Diputaciones y Ayuntamientos para establecer farmacias con destino a la Beneficiencia aunque no sean en hospitales, siendo exigible tener un farmacéutico al frente. Al final se resuelve, reafirmando lo ya dicho en las Ordenanzas para el ejercicio de la profesión de Farmacia de 1860, que todos los hospitales podrán tener una farmacia, pero sólo para uso propio y con un farmacéutico al frente, y que los Ayuntamientos si bien pueden utilizar esa facultad cuando sostuvieran algún hospital, no están autorizados a establecer ninguna otra farmacia.

Desde mitad del siglo anterior, en 1855, en que se publicó la última Ley General de Sanidad, no se había desarrollado ninguna otra a pesar ser necesario. En 1904, a falta de una ley nueva, se firma el Real Decreto de 12 de enero de 1904 por el que se aprueba la Instrucción General de Sanidad. En sus artículos 70 y 71 se hace referencia a las farmacias de los hospitales, las cuales deberán estar dirigidas por un farmacéutico y solo podrán dispensar medicamentos a los enfermos asistidos en dichas instituciones y si únicamente disponen de un botiquín, éste deberá estar adscrito a una farmacia de la misma población de forma que esté controlado por el farmacéutico igualmente.

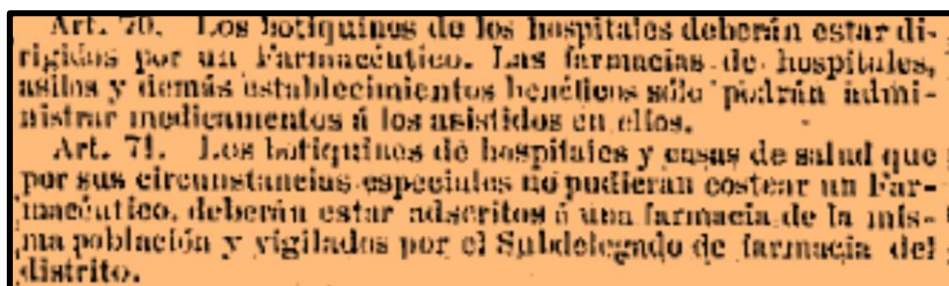


Ilustración 16. Real Decreto de 12 de enero de 1904 que aprueba la Instrucción General de Sanidad. Artículos 70 y 71.
Gaceta de Madrid de 23 de enero de 1904
(www.boe.es)

Y mientras van surgiendo todas estas normas, ¿que ocurre en el día a día de las farmacias de los hospitales?. Durante la segunda mitad del siglo XIX y la primera del XX, en que los hospitales siguen siendo centros caritativos de asistencia a enfermos sin recursos, gobernados en su mayor parte por órdenes religiosas, la realidad del farmacéutico se transforma enormemente. Estamos ante la masiva industrialización de los medicamentos, la aparición de los específicos, y más tarde las especialidades farmacéuticas. Esto hace que el farmacéutico pase a ser simple dispensador y almacenista de los mismos y deje de ser lo que ha sido toda la vida, preparador de medicamentos de forma artesanal. Se acomoda detrás de la ventanilla de

dispensación y deja de acompañar al médico en sus visitas, como hacía desde la fundación de los primeros hospitales, perdiendo así el contacto con el enfermo y su visibilidad por parte de la sociedad.

Esta situación queda reflejada indirectamente en la nueva Ley de 25 de noviembre de 1944 de Bases de la Sanidad Nacional, en la que no se menciona para nada a la Farmacia Hospitalaria y sí a Oficinas de Farmacia, Farmacéuticos de Aduanas, Farmacias Militares en el ejército, la necesidad de establecimiento de botiquines en determinados lugares y laboratorios fabricantes de medicamentos.

Al año siguiente surge una referencia a la Farmacia Hospitalaria en una nueva normativa: es la Orden de 24 de abril de 1945 por la que se establece el envase tipo clínico, mediante la cual, se crea un tipo envase adaptado a las necesidades de los hospitales y clínicas, de condiciones económicas más favorables y que contendría un número de unidades notablemente superior al del autorizado para la venta al público. La fijación del precio de este nuevo tipo de envase por parte de la Inspección General de Farmacia debería tener en cuenta condiciones más ventajosas que las especialidades de venta fuera del ámbito hospitalario.

Nos parece de especial interés comentar la creación de este tipo de envase especial para hospitales, que aún lo es actualmente, pues permite la dispensación unitaria de medicamentos, al llevar cada unidad, su lote y su caducidad impreso (este punto no queda reflejado en la Orden anteriormente comentada). Lamentablemente hoy en día cada vez se fabrican menos envases clínicos por parte de la industria, cuestión que dificulta enormemente la actividad de dispensación en dosis unitarias en los SFH.

La referida norma sobre creación del envase clínico, comenta sobre las FH:

"Artículo 1º: la dispensación de medicamentos tanto al público en general como a sanatorios, centros, entidades de asistencia médica que no tengan

farmacia legalmente establecida se hará exclusivamente por las oficinas de farmacia.

Artículo 2º: El establecimientos de farmacias en los hospitales, sanatorios, lazaretos...etc habra de solicitarse a la Dirección General de Sanidad....

Artículo 5º: En los hospitales que no tengan farmacia legalmente establecida y en las clínicas sólo podrá haber un botiquín de urgencia bajo la vigilancia de un farmacéutico y repuesto con arreglo al petitorio aprobado".

Pero a medida que avanza el siglo, situados ya en los años cincuenta, los hospitales van tomando cuerpo y se constituyen en verdaderos centros de atención a los enfermos, a cargo de la Administración Pública, ya no regidos mayoritariamente por religiosos. Se ponen a su disposición las técnicas diagnósticas y los tratamientos más modernos, lo que conlleva claramente un gran aumento de la actividad y variedad de los medicamentos, consecuentemente unido a una mayor peligrosidad en su uso, ya que empiezan a surgir los efectos adversos, interacciones, incompatibilidades, dando lugar a las enfermedades yatrogénicas. En este escenario queda patente la necesidad de una figura que conozca a fondo todo este nuevo arsenal de medicamentos, sus acciones sobre el cuerpo humano, su toxicidad, sus posibles usos, interacciones e incompatibilidades, de forma que pueda garantizar la seguridad y el buen uso de los mismos. Así se vuelve a tomar conciencia de la Farmacia como pieza clave en el hospital, la cual debe estar dirigida por un farmacéutico que pueda dar respuesta a toda esta problemática. Y para hacerle frente, se empieza a plantear la necesidad de una especialización, de la que hablaremos más tarde (Suñé Arbussá, 1978).

En 1955 se constituye la Asociación Nacional de Farmacéuticos de Hospitales Civiles (precursora de la actual Sociedad Española de Farmacia

Hospitalaria) integrada por 49 farmacéuticos al servicio de las instituciones benéficas, sanitarias y asistenciales. Sus fines eran "*destacar y propulsar las actividades científicas y profesionales del farmacéutico hospitalario velando por el prestigio y la dignidad de esta modalidad profesional....*", de acuerdo con la organización profesional oficial (Mendoza, et al., 1987).

En 1962 se publica la Ley 37/1962, de 21 de julio, sobre Hospitales, la cual en su artículo primero define a los hospitales como: "*establecimientos destinados a suministrar asistencia médico-clínica, así como medicina preventiva, de recuperación o ambulatoria, además de ser centros de formación técnica y sanitaria y estarán abiertos a todos los enfermos cualquiera que sea su condición social y económica*". Esta ley trata de organizar el entramado hospitalario en España, adecuándolos progresivamente a las exigencias en número y calidad que requiere la asistencia médico-clínica. De esta forma se establece la Red Hospitalaria Nacional, a la cual pertenecerán todos los hospitales del país, independientemente del organismo que los gobierne.

También hace una pequeña referencia a los Servicios de Farmacia, en su artículo diez, aunque todavía no le reconoce la dimensión de la que hemos hablado anteriormente ya que simplemente comenta: "*en los hospitales de más de doscientas camas y en los que así lo establezca la Comisión Central de Coordinación Hospitalaria, podrán existir para cubrir sus propias necesidades, servicios de farmacia en la forma y condiciones que determine el Ministro de la Gobernación*".

Habla de que "*podrán existir*", es decir no parece que sea obligatorio y de "*cubrir sus propias necesidades*", es decir, podemos entender que sólo dispensarán medicamentos a los enfermos ingresados y no al público en general.

Un año más tarde se publica una nueva ley de sanidad: Ley 193/1963, de 26 de diciembre, sobre Bases de la Seguridad Social, la cual expone en su Base sexta, sobre Asistencia Sanitaria, el artículo 27, que habla de la Prestación Farmacéutica. Comenta que ésta será gratuita en los tratamientos que se realicen en las Instituciones propias o concertadas de la Seguridad Social y en los que la enfermedad tenga su origen en accidentes de trabajo o enfermedades profesionales.

Mediante esta ley se autoriza la adquisición directa de los medicamentos a los laboratorios fabricantes, cuando estos vayan a ser utilizados dentro de las Instituciones de la Seguridad Social y serán elegidos con criterios puramente científicos; fuera de ellas se deberán adquirir siempre a través de Oficinas de Farmacia legalmente establecidas.

Para dar desarrollo a este último punto, aparece en 1967, la Orden Ministerial de 21 de junio de 1967 por la que se regula la dispensación de medicamentos en las Instituciones Sanitarias de la Seguridad Social.

En su artículo 1º expone: *"La dispensación de medicamentos en los tratamientos que se realicen en las Instituciones propias de la Seguridad Social, constituye por su misma naturaleza sanitaria un servicio profesional de la exclusiva competencia de quienes acreditando los demás requisitos que al efecto se señalen, estén en posesión del título de Licenciado en Farmacia y habrá de realizarse con sujeción a los dispuesto por las normas legales en materia de sanidad"*.

Y en su artículo 2º: *"Para el correcto desarrollo de las actividades farmacéuticas de la Seguridad Social, la Entidad Gestora establecerá Oficinas de Farmacia en el seno de cada una de las Instituciones cerradas que cuenten con un número de camas superior a doscientas según lo dispuesto en el artículo 10 de la Ley 37/1962 de 21 de julio"*.

Es decir, que para la dispensación de medicamentos en los hospitales se hace necesaria la instalación en los mismos de una "Oficina de Farmacia", que constituirán los futuros Servicios de Farmacia Hospitalaria (SFH).

Si en una determinada provincia no existiera Institución de más de doscientas camas, se instalará una Oficina de Farmacia (no habla de Servicio de Farmacia) en la residencia de la capital de esa provincia, sea cual sea su número de camas, y en el resto de ellas se instalarán botiquines. También establece para la dispensación de los medicamentos únicamente al profesional cualificado para ello: el farmacéutico. Y por ello, al año siguiente, mediante Resolución de 17 de febrero de 1968, se lleva a cabo un concurso de méritos para la adjudicación de 55 plazas de farmacéuticos para Instituciones Cerradas de la Seguridad Social. Éste fue un punto muy importante pues supuso una inyección de savia nueva en el desarrollo de la Farmacia Hospitalaria.

En 1970, entre el 1 y 3 de junio, tuvo lugar en Madrid la I Mesa Redonda de Farmacia Hospitalaria, cita importante para el el avance de esta profesión. Se celebró en la Clínica Puerta de Hierro y la organizó la Dirección General de Sanidad y la Dirección General de la Seguridad Social. Se desarrollaron ponencias básicas para la Farmacia Hospitalaria: *Principios Doctrinales a que debe responder un Servicio de Farmacia Hospitalaria, Estructuración y Funcionamiento de los Servicios Farmacéuticos de los Hospitales, Especificaciones Técnicas del Equipamiento Personal de los Servicios Farmacéuticos Hospitalarios, Especificaciones Técnicas del Equipamiento Material de los Servicios Farmacéuticos Hospitalarios*. (Mendoza, et al., 1987).

Poco a poco, los SFH van ganando protagonismo en los hospitales y durante la década de los setenta aparecen iniciativas basadas en la selección de medicamentos, formación de las Comisiones de Farmacia y Terapéutica, edición de Guías Farmacoterapéuticas y las primeras experiencias en distribución de medicamentos en dosis unitarias.

En 1972, se publican de forma simultánea dos disposiciones: la Orden de 7 de julio de 1972 del Ministerio de Trabajo, por la que se aprueba el Reglamento General para el Régimen, Gobierno y Servicio de las Instituciones Sanitarias de la Seguridad Social y la Orden de 25 de marzo de 1972 del Ministerio de Trabajo, por la que se regula la ordenación de los Servicios Farmacéuticos de las Instituciones Sanitarias jerarquizadas de la Seguridad Social y se dictan normas para la provisión de plazas de Farmacéuticos de las mismas.

La primera de ellas tiene gran importancia pues sitúa, por primera vez en España, a la Farmacia Hospitalaria dentro de los servicios generales clínicos del hospital junto a Laboratorio, Anatomía Patológica, Hematología, Radiología, Anestesia y Reanimación, Medicina Preventiva y Rehabilitación. Establece por primera vez y de forma clara, las funciones de los SFH:

1. *"Propuesta de adquisición de medicamentos y material de cura, así como su conservación, clasificación, conservación, control y dispensación.*
2. *Control y dispensación de estupefacientes.*
3. *Control de los botiquines de las plantas de enfermería y Servicios dependientes de la institución.*
4. *Preparación de fórmulas magistrales, productos galénicos y medicamentos simples y compuestos consignados en las farmacopeas y formularios oficiales.*
5. *Formar parte de cuantas Comisiones consultivas especifiquen los Reglamentos de Régimen Interior y concretamente la de Farmacia.*
6. *Asesorar a la Junta Facultativa en materia de su competencia.*
7. *Emitir los informes de su competencia y cuantos fueran solicitados por la Dirección".*

Son unas funciones que están lejos todavía de parecerse a las actuales, en las que interviene la docencia, investigación, pacientes externos, unidades centralizadas de mezclas..etc pero que poco a poco van a ir surgiendo, como veremos.

Aparte de las funciones del Servicio de Farmacia, también establece las Comisiones asesoras a la Dirección del hospital, entre las que figura la Comisión de Farmacia, junto a la de Historias Clínicas, Tejidos, Mortalidad e Infecciones. También establece las funciones de la Comisión de Farmacia:

1. *"Colaborar en las propuestas de adquisición de medicamentos y material de curas.*
2. *Control de los medicamentos almacenados, sugiriendo su dispensación a los distintos servicios.*
3. *Colaborar en la emisión de los informes necesarios, relacionados con esta Comisión.*
4. *Cumplimentar y resolver las instrucciones de la Comisión Central de Farmacia.*
5. *Asesorar a la Junta Facultativa, en unión del farmacéutico, en aquellos aspectos que sean competencia de esta Comisión.*
6. *Elaborar estudios comparativos de consumo".*

La Orden de 25 de marzo de 1972, anteriormente citada, que regula la jerarquización de los Servicios de Farmacia, establece tres categorías: Jefe de Servicio, Jefe de Sección y Farmacéutico Adjunto o Ayudante. Las plantillas quedarán fijadas por el Ministerio de Trabajo a propuesta del Instituto Nacional de Previsión, de forma adecuada a las funciones a realizar. Las vacantes se cubrirán mediante concurso de méritos.

También en 1972, la Asociación Nacional de Farmacéuticos de Hospitales Civiles, anteriormente nombrada, celebra su XVII Asamblea en Pamplona, donde se aprueban los nuevos estatutos y se cambia de nombre, denominándose a partir de entonces Asociación Española de Farmacéuticos de Hospitales.

En este marco de actividad de la Farmacia de Hospital, se publica la tan esperada Orden de 1 de febrero de 1977 del Ministerio de la Gobernación, por la que se regulan los Servicios Farmacéuticos de los Hospitales.

Éstos ya estaban alcanzando una notable importancia dentro de las Instituciones Sanitarias y se requería una normativa reguladora de los mismos.

La Orden prácticamente comienza estableciendo las funciones de los SFH, que representan un gran avance respecto a las que acabamos de comentar reflejadas en la Orden de 7 de julio de 1972:

1. *"Asumir la responsabilidad técnica de las adquisiciones de medicamentos, especialidades, productos farmacéuticos y artículos de uso medicinal, garantizando su calidad y correcta conservación".*

Introduce en este punto el término calidad, el farmacéutico es garantía de calidad en el uso de los medicamentos. Se elimina el punto referente a estupefacientes en el apartado de funciones pero lo retoma más adelante.

2. *"Preparar las fórmulas magistrales y otras que puedan ser necesarias o convenientes para el hospital.*
3. *Formar parte de las comisiones en que pueda ser útil su competencia y, preceptivamente, de la de farmacia, en la cual será secretario permanente el jefe del servicio".*

A partir del punto cuatro, hasta el final, son funciones que no habían aparecido hasta el momento

4. *"Establecer un servicio de información de medicamentos para todo el personal sanitario del hospital.*
5. *Atender debidamente las misiones de farmacia clínica que contribuyan a prestar la mayor eficacia en la acción de los medicamentos prescritos, así como procurar, en cooperación con el personal médico, que el uso de los medicamentos sea lo más racional*

posible, en aras a conseguir la máxima eficacia terapéutica. igualmente, en estrecha colaboración con dicho personal médico, mantener vigilancia y estudio continuos sobre los efectos adversos de los medicamentos.

6. *Establecer un sistema eficaz y seguro de distribución y administración de medicamentos.*
7. *Informar preceptivamente, de manera periódica, con su conformidad o nota de reparos, el gasto del hospital en especialidades farmacéuticas y demás productos y artículos de uso medicinal, a fin de que siempre se atenga a principios deontológicos.*
8. *Llevar a cabo actividades formativas sobre cuestiones de su competencia, especialmente dirigidas al personal sanitario del hospital.*
9. *Realizar las actividades o colaboraciones procedentes en todas las áreas relacionadas con su competencia, tales como la bromatología y dietética, análisis biológicos y toxicología.*
10. *Efectuar trabajos de investigación propios o en colaboración con otros servicios y participar en los ensayos clínicos de nuevos medicamentos".*

Como vemos van surgiendo nuevas y variadas funciones que tendrán que afrontar los SFH. Aparece por primera vez entre la funciones el término *farmacia clínica*. Este término surge por primera vez en Estados Unidos, en la década de los cuarenta, debido a la intención de los farmacéuticos de focalizar su trabajo desde el medicamento hacia el paciente, de garantizar el uso seguro de los medicamentos en el paciente y que éste obtenga de ellos resultados en salud. Para lograr estos objetivos, los farmacéuticos han de salir de la farmacia e integrarse de nuevo en los demás equipos clínicos a los que aportarán sus conocimientos sobre los medicamentos, cómo administrarlos, cuales son sus interacciones, efectos adversos...etc. El término quizá sea nuevo, pero no lo que significa, ni la actividad que supone, pues como hemos visto reflejado en varias Ordinaciones, por ejemplo las del Hospital General y de La Pasión de Madrid, de 1760, entre

otros, el boticario trabaja al lado del médico y del enfermo, comprobando y estudiando los efectos de los medicamentos directamente sobre el paciente.

Volviendo a la normativa de 1977 sobre los Servicios Farmacéuticos de los hospitales se señala, de forma explícita, que la dispensación de medicamentos y demás productos farmacéuticos sólo será posible para los pacientes ingresados, no contempla ninguna dispensación a pacientes ajenos a la institución. De hecho, en el apartado de faltas y sanciones, se considera falta muy grave el dispensar medicamentos a pacientes no ingresados.

El artículo 5 trata de la localización y acceso al SFH, éste deberá tener una superficie adecuada para poder llevar a cabo sus funciones correctamente y define unas áreas tipo, que podrán variar en función del hospital: almacenes, administración, biblioteca y centro de información de medicamentos, análisis de medicamentos, farmacotecnia y dispensación.

La Orden establece que los hospitales de menos de doscientas camas podrán tener Servicio de Farmacia según criterio de la Comisión Central de Coordinación Hospitalaria y a petición de la entidad gestora del hospital. También explica los pasos a seguir para proceder a una nueva apertura de un Servicio de Farmacia en un hospital, que requerirán la autorización previa de la Jefatura Provincial de Sanidad que corresponda.

Los hospitales de menos de doscientas camas que no tengan determinada por la Comisión Central de Coordinación Hospitalaria el establecimiento de un Servicio de Farmacia, podrán establecer un depósito de medicamentos que estará a cargo de un farmacéutico con Oficina de Farmacia abierta al público en la misma localidad que esté el hospital en cuestión.

El farmacéutico del Servicio de Farmacia deberá prestar especial atención al control del uso de psicotropos y estupefacientes que se regulan por normativa especial.

Las funciones y actividades del farmacéutico de hospital van siendo cada vez más numerosas y específicas, cada vez está más claro que se necesita una especialización para poder trabajar en un SFH, pues con los conocimientos adquiridos al estudiar la carrera de Farmacia no es suficiente para poder abordar los retos que plantea el trabajo en un hospital. Se comienzan a organizar cursos específicos como por ejemplo el I Curso de Farmacia Hospitalaria de Granada en 1969, y el I Curso de Inicación a la Farmacia Clínica, en 1974, en el hospital San Pablo de Barcelona.

Pero con cursos de pocos meses de duración no es suficiente y en 1978 comienza la convocatoria FIR (farmacéutico interno residente), mediante la cual se ofertan 21 plazas de Farmacia Hospitalaria, en las que se cubre un periodo de tres años de prácticas tuteladas y retribuidas en la Farmacia de Hospital. Cuatro años después se publica el Real Decreto 2708/1982, de 15 de octubre, por el que se regulan los estudios de especialización y la obtención del Título de Farmacéutico Especialista. En su artículo 5.1 define como *Farmacéuticos Residentes aquellos que, para adquirir su formación como Especialistas, precisan ampliar y perfeccionar los aspectos teóricos y prácticos del área que cubre la especialización elegida. Para ello deberán permanecer en la Institución un período limitado en el tiempo, de práctica programada y supervisada, a fin de adquirir de forma progresiva los conocimientos y la responsabilidad profesional necesarios para ejercer la especialización de modo eficiente. Estos farmacéuticos comenzarán sus estudios de especialización como residentes de primer año y serán promovidos en los cursos siguientes a la categoría superior, siempre que cumplan los requisitos establecidos en los correspondientes planes de estudios.*

Para ello los centros docentes, es decir, las Farmacias de Hospital que acogan a estos residentes deberán estar acreditadas por el Ministerio de Educación, Cultura y Deporte, previo informe de la Comisión Nacional de Farmacia Hospitalaria. Esta acreditación vendrá dada siempre que se

reúnan las condiciones mínimas establecidas en cuanto a instalaciones, personal docente y sistemas de enseñanza.

Así mismo se determina que existirá una Comisión Nacional por cada especialidad y una Comisión de Docencia en cada institución sanitaria en que se impartan los estudios de especialización, la cual supervisará la aplicación práctica de todos los programas de formación de especialistas.

También se definen las funciones de los dos ministerios implicados en el desarrollo de este Real Decreto: el Ministerio de Educación, Cultura y Deporte y el Ministerio de Sanidad y Consumo.

También en 1978 aparece otra normativa importante para la Farmacia Hospitalaria, el Real Decreto 946/1978 de 14 de abril del Ministerio de Sanidad y Seguridad Social, por el que se regula el procedimiento de evaluación y control de la prestación farmacéutica. Ésta, en su artículo 11 habla de la prestación farmacéutica en las Instituciones de la Seguridad Social de esta manera:

"La adquisición y selección de medicamentos que precise la Seguridad Social para ser aplicados en sus Instituciones se realizará conforme a rigurosos criterios científicos y económicos, siendo de preferente consideración:

- *Los medicamentos con materia prima investigada y/o fabricada en España*
- *Los medicamentos elaborados por laboratorios que realizan investigación y/o fabricación de materias primas en España*
- *Los medicamentos elaborados por laboratorios que utilizan materias primas producidas en España*
- *Los medicamentos de menor coste"*

También aparece el mismo día el Real Decreto 921/1978 de 14 de abril, del Ministerio de Sanidad y Seguridad Social, sobre dispensación controlada de productos farmacéuticos básicos en el recinto de Instituciones Sanitarias de

la Seguridad Social, donde se contempla por primera vez la posibilidad de dispensación directa de ciertos medicamentos cuando estos no vayan a ser usados dentro de las Instituciones Sanitarias. Por primera vez desde las Ordenanzas de 1860 se abre ligeramente la puerta a la dispensación de medicamentos a pacientes que no están dentro de los hospitales. Los medicamentos susceptibles de esta dispensación debían cumplir una serie de requisitos:

- *"Que se precise ajuste de dosis de forma continua en función al riesgo que presenta su uso*
- *Que se necesite vigilancia periódica para prevenir efectos secundarios graves y predictibles si falta dicho control*
- *Que se precise instaurar un tratamiento concomitante para corregir efectos adversos inevitables*
- *Que por condicionar posible farmacodependencia sea necesario un control que evite las consecuencias sanitarias del abuso terapéutico del medicamento".*

Es decir, debían ser medicamentos que por su especial riesgo en su uso requerían una vigilancia reforzada. Pero este intento de regulación se quedó en simplemente eso, un intento, ya que el Real Decreto fue anulado en 1984 por el recurso contencioso administrativo interpuesto por el Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, el cual veía peligrar la venta de medicamentos en las Oficinas de Farmacia. A pesar de ello, la regulación para la dispensación de medicamentos directamente desde los SFH a pacientes no pertenecientes a la misma Institución Sanitaria no tardaría en llegar, como veremos más adelante.

En 1980 se publica la Circular 93/1980 de la Dirección General de Farmacia y Medicamentos sobre Servicios Farmacéuticos Hospitalarios sobre normas recomendables sobre locales y utillaje mínimos para su solicitud y establecimiento. Viene a desarrollar parte de lo ya expuesto en Orden de 1 de febrero de 1977 del Ministerio de la Gobernación, por la que se regulan los Servicios Farmacéuticos de los Hospitales. A partir de este momento,

todos los Servicios Farmacéuticos Hospitalarios anteriores a la entrada en vigor de esta norma tendrán que adaptarse a ella en un plazo no superior a cinco años así como los nuevos que fueran surgiendo.

El primer punto de la circular incide sobre los locales e instalaciones, relacionando el número de camas con la extensión del local de forma que para un hospital de hasta 200 camas, el local debería tener como mínimo 80 m², entre 200 y 400 camas, 120 m² y para más de 400 camas, 150 m², así mismo, considera que hospitales situados en islas deberían tener mayor capacidad de almacenaje debido a la mayor dificultad de abastecimiento rápido. A continuación describe los tipos de almacenes que deberá disponer el Servicio: el almacén general, el de estupefacientes, que deberá estar cerrado con llave, cámara refrigerada y almacén de inflamables. También deberá disponer de zona de despachos y laboratorio de farmacotecnia para la elaboración de fórmulas magistrales estériles y no estériles, análisis y control de medicamentos y envasado de los mismos. Respecto a las fórmulas magistrales estériles cada vez era mayor su necesidad debido al gran desarrollo que estaban empezando a tener las unidades de nutrición parenteral y otras mezclas intravenosas.

El segundo punto incide sobre el material mínimo que deberán tener los Servicios de Farmacia en su sección de Farmacotecnia y sobre la dotación bibliográfica para cumplir con su función de información de los medicamentos. En referencia al material mínimo, aparece, entre una lista considerable de material de laboratorio, una campana de flujo laminar, para poder elaborar las fórmulas magistrales estériles, aunque no especifica si debiera ser de flujo vertical u horizontal, se supone que sería horizontal ya que las verticales se usan en la elaboración de citostáticos, área que todavía estaba por desarrollar.

Hay que comentar que la aplicación de esta Circular fue sólo parcial debido a que en su preámbulo se enuncia como *normas recomendables mínimas*, por lo que no todos los hospitales se decidieron a aplicarla.

En la década de los 80, siguen creciendo las actividades de la Farmacia Hospitalaria: comienzan a implantarse unidades de farmacocinética, centralización de mezclas intravenosas, e implicación del farmacéutico en el desarrollo de ensayos clínicos mediante la participación en el Comité de Ensayos Clínicos, como así lo indica el Real Decreto 944/1978 de 14 de abril del Ministerio de Sanidad y Seguridad Social, por el que se regulan los ensayos clínicos de productos farmacéuticos y preparados oficinales y la Orden que contempla su desarrollo: Orden de 3 de agosto de 1982, del Ministerio de Sanidad y Consumo por la que se desarrolla el Real Decreto 944/1978 sobre ensayos clínicos en humanos.

También en los años 80 y principios de los 90, empiezan a surgir las primeras experiencias en la implantación de los sistemas de dispensación en dosis unitaria, es decir, se pasa de una dispensación por botiquines de planta, a una dispensación personalizada, para un paciente en concreto y un periodo de 24 horas. Los sistemas de dispensación de medicamentos en dosis unitaria (SDMDU) han mejorado enormemente la calidad y la seguridad de la dispensación de medicamentos en los hospitales, pues todos los tratamientos son validados por el farmacéutico antes de ser dispensados, disminuyendo en gran medida los posibles errores en la prescripción. Para poder cumplir este objetivo, todos los tratamientos tienen que pasar a diario por el SF en hojas dispuestas a tal fin (Ilustración 17 e Ilustración 18).

También se facilita el trabajo de la enfermera, pues no tiene que buscar los medicamentos en el botiquín de planta, sino que tiene a su disposición un cajetín con la medicación prescrita de cada paciente para un periodo de 24 horas, al final del cual será reemplazado con otro cajetín que contiene los medicamentos actualizados para las siguientes 24 horas.

Prescripción/Administración de Medicamentos Unidad/USM CONTROL 4-4 Página: 1
 Caso: 809407 Servicio: MCOO R.N.C.: 574254 Hora: 15:00
 Diagnóstico: TRATAMIENTO
 Registro: Merglat. Fecha: DIETA DE 1500 KCAL.

Medicamento / Paño / Observaciones	Inicio	Días	Registro de Enfermería
MUCLOMIA 20 MG CAPSULAS (mucopolidol) 20 MG CADA 12 HORAS VIA ORAL	24/02/2007	27	T: ... 16 17 18 19 20 21 22h. M: 23 24 1 2 3 4 5 6 7h. Confirma: SI NO M: ... 8 9 10 11 12 13 14 15h.
CARAPENTINA COMBIO PHARM 300 MG CAPS (gabapentina) 300 MG CADA 8 HORAS VIA ORAL	22/02/2007	11	T: ... 16 17 18 19 20 21 22h. M: 23 24 1 2 3 4 5 6 7h. Confirma: SI NO M: ... 8 9 10 11 12 13 14 15h.
CLEMANE 40 MG TABLETAS (enoxaparina) 40 MG CADA 24H VIA SUBCUTANEA	22/02/2007	10	T: ... 16 17 18 19 20 21 22h. M: 23 24 1 2 3 4 5 6 7h. Confirma: SI NO M: ... 8 9 10 11 12 13 14 15h.
ORFIDAL 1 MG COMP (lorazepam) 1 MG SI INSOMNIO VIA ORAL	26/02/2007	7	T: ... 16 17 18 19 20 21 22h. M: 23 24 1 2 3 4 5 6 7h. Confirma: SI NO M: ... 8 9 10 11 12 13 14 15h.
REHER 30 MG COMP (carbamazepina) 30 MG En la casa VIA ORAL	26/02/2007	7	T: ... 16 17 18 19 20 21 22h. M: 23 24 1 2 3 4 5 6 7h. Confirma: SI NO M: ... 8 9 10 11 12 13 14 15h.
ESGAL 10 MG COMP (ketorolaco) 10 MG CADA 8 HORAS VIA ORAL	29/02/2007	1	T: ... 16 17 18 19 20 21 22h. M: 23 24 1 2 3 4 5 6 7h. Confirma: SI NO M: ... 8 9 10 11 12 13 14 15h.
TEHACIC 500 MG COMP (levofloxacina) 750 MG CADA 24H VIA ORAL *CONFIRMAR DECISION*	29/02/2007	4	T: ... 16 17 18 19 20 21 22h. M: 23 24 1 2 3 4 5 6 7h. Confirma: SI NO M: ... 8 9 10 11 12 13 14 15h.

Farmacéutico: Dr/a. visista

ORDENES DE MEDICACION
 Dr....
 Firma: ..
 Cod.:

ORDENES
 Dr....
 Firma: ..

TRATAMIENTOS INACTIVOS	Inicio	Fin	DIETA:
BRONQUITIS	04/02/07	10/02/07	CONSTANTES:
CEPATISMA	01/02/07	01/02/07	DIAGNOSIS:
CEPATISMA	02/02/07	02/02/07	CUADROS ENFERMERIA:
CLONIDINA	14/02/07	14/02/07	
FLUCETINA	10/02/07	22/02/07	TRATAMIENTOS INACTIVOS
LIDOCALINA	22/02/07	22/02/07	Inicio Fin
MORFINA	11/02/07	14/02/07	PARACETAMOL 17/02/07 17/02/07

Identificación de la enfermera
 Nombre y Firma: TAREE WDCHE HAWANA

Ilustración 18. Orden médica informatizada para prescripción de tratamientos y registro de enfermería.

Modelo del antiguo Hospital Universitario Puerta de Hierro (vigente hasta su traslado en 2008)

Ya entrados en los años 90, se da paso a una nueva realidad de la Farmacia Hospitalaria: la dispensación de medicamentos a los pacientes no ingresados, la cual será objeto de desarrollo de los siguientes capítulos de esta Tesis Doctoral.

2.1 Nueva actividad en la Farmacia Hospitalaria: dispensación de medicamentos a pacientes no ingresados en el hospital

Hasta este punto hemos llevado a cabo una revisión general de cómo se ha desarrollado a lo largo de la historia la Farmacia de Hospital. A partir de ahora, nos vamos a centrar en un punto de gran interés para la Farmacia Hospitalaria: la dispensación de medicamentos a pacientes no ingresados. Hemos visto que hasta los años ochenta del siglo pasado las farmacias de los hospitales estaban enteramente dedicadas a la dispensación de medicamentos a pacientes ingresados en el hospital, pero a partir de esta década veremos cómo esa situación va a sufrir un giro trascendental hacia la atención a pacientes no ingresados. El primer intento se recoge en el Real Decreto 921/1978 de 14 de abril, del Ministerio de Sanidad y Seguridad Social, sobre dispensación controlada de productos farmacéuticos básicos en el recinto de Instituciones Sanitarias de la Seguridad Social, anulado según vimos, por recurso interpuesto por el Consejo de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; pero la tendencia resulta imparable, la Farmacia Hospitalaria no para de crecer en importancia y actividad dentro de los hospitales. En estos momentos, en la década de los ochenta, se está incubando el embrión de lo que será con el tiempo un nuevo campo de actividad para la profesión: la dispensación de medicamentos a pacientes no ingresados en el hospital.

Encontramos el primer antecedente en la Resolución de 28 de abril de 1982 de la Subsecretaría para la Sanidad, por la que se autoriza el autotratamiento a los enfermos hemofílicos. Se consideró así, debido al carácter urgente que revisten estos tratamientos, el cual impedía en muchas ocasiones que éste se pudiera administrar en centros especializados. La citada resolución, incide sobre la necesidad de una formación técnica del paciente, o en su defecto, por incapacidad o corta edad, de un familiar en primer grado que conviva con él, por ser medicamentos de administración intravenosa. Esta formación tenía que impartirse en las Unidades de Hemofilia, certificando por escrito la habilidad

adquirida por la persona en concreto que va a administrar el tratamiento. También existía la obligación de comunicar a dicha Unidad de Hemofilia cualquier accidente hemorrágico y de pasar revisión completa al menos una vez al año.

Así mismo se hace referencia a que la Farmacia de Hospital suministrará al enfermo el tratamiento y todo el material necesario para su administración.

Constituye esta resolución un caso muy concreto de pacientes, a los cuales hay que adiestrar debido a la dificultad que plantea una administración intravenosa, pero no será éste el "paciente tipo" candidato a recoger medicación en la Farmacia de Hospital, sino pacientes que reciban tratamiento que requiera un especial control por el equipo multidisciplinar del hospital. Así lo dispone la Ley 14/1986, de 14 de abril, General de Sanidad, que sienta las bases para una dispensación de medicamentos a pacientes no ingresados. En su artículo 103 expone que:

"La custodia, conservación y dispensación de medicamentos corresponderá:

- a) A las oficinas de farmacia legalmente autorizadas*
- b) A los servicios de farmacia de los hospitales, de los centros de Salud y de las estructuras de Atención Primaria del Sistema Nacional de Salud para su aplicación dentro de dichas instituciones o para los que exijan una particular vigilancia, supervisión y control del equipo multidisciplinario de atención a la salud.*

Cuatro años después se publica la Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento, la cual, en su artículo 91, habla de las Farmacias de Hospital como "estructuras de soporte para el uso racional de los medicamentos en los hospitales" y actualiza y amplía las funciones que hasta ese momento tenían:

"a) Garantizar y asumir la responsabilidad técnica de la adquisición, calidad, correcta conservación, cobertura de las necesidades, custodia, preparación de fórmulas magistrales o preparados oficinales y dispensación de los medicamentos precisos para las actividades intrahospitalarias y de aquellos otros, para tratamientos extrahospitalarios, que requieran una particular vigilancia, supervisión y control

b) Establecer un sistema eficaz y seguro de distribución de medicamentos, tomar las medidas para garantizar su correcta administración, custodiar y dispensar los productos en fase de investigación clínica y velar por el cumplimiento de la legislación sobre estupefacientes y psicótropos o de cualquier otro medicamento que requiera un control especial

c) Formar parte de las comisiones hospitalarias en que puedan ser útiles sus conocimientos para la selección y evaluación científica de los medicamentos y de su empleo

d) Establecer un servicio de información de medicamentos para todo el personal del hospital, un sistema de farmacovigilancia intrahospitalario, estudios sistemáticos de utilización de medicamentos y actividades de farmacocinética clínica.

e) Llevar a cabo actividades educativas sobre cuestiones de su competencia dirigidas al personal sanitario del hospital y a los pacientes.

f) Efectuar trabajos de investigación propios o en colaboración con otras unidades o servicios y participar en los ensayos clínicos con medicamentos.

g) Colaborar con las estructuras de Atención Primaria y Especializada de la zona en el desarrollo de las funciones señaladas en el artículo 87.

h) Realizar cuantas funciones puedan redundar en un mejor uso y control de los medicamentos".

Se introduce como novedad el término *extrahospitalario*, para contemplar una actividad que se va a desarrollar fuera del hospital, aunque enmarcada dentro del ámbito hospitalario.

Debido a este nuevo campo de actuación, la citada ley habla en su artículo 22 sobre autorizaciones de especialidades farmacéuticas sometidas a ciertas restricciones en su autorización y dispensación:

- *"El Ministerio de Sanidad y Consumo, por razones sanitarias objetivas, podrá sujetar a reservas singulares la autorización de las especialidades farmacéuticas que así lo requieran por su naturaleza o características.*
- *También podrá consistir la limitación en la restricción al uso hospitalario de la especialidad farmacéutica, en exigir un diagnóstico hospitalario o requerir la prescripción por médicos especialistas".*

Y así al año siguiente, en 1991, aparecen nuevas disposiciones referentes a la dispensación de medicamentos a pacientes no ingresados, como por ejemplo la Circular 8/91 de 23 de abril de 1991, del INSALUD, sobre dispensación de medicamentos a enfermos hemofílicos VIH positivos y afectados de fibrosis quística por los Servicios de Farmacia Hospitalarios. Mediante esta circular se establecía la dispensación del tratamiento completo a estos dos grupos de pacientes por sus especiales características. Hoy en día se sigue dispensando el tratamiento completo a los pacientes afectados de fibrosis quística, independientemente de que la medicación sea o no de Uso Hospitalario.

Para poder acceder a la medicación, era necesario cumplir una serie de normas:

- los pacientes debían estar registrados en el censo médico del servicio que los atiende

- las prescripciones se debían hacer en recetas internas del centro
- se excluyen de la dispensación aquellos medicamentos prescritos por médicos de otro hospital. Esta última norma se sigue aplicando en la actualidad.

El SFH debía recibir el censo de pacientes actualizado para comprobar que el paciente estaba registrado antes de dispensarle medicación.

Trimestralmente, el Servicio de Farmacia tenía que enviar los datos de consumo generado por la dispensación de estos medicamentos a la Inspección Farmacéutica Provincial pero sin diferenciarlo del resto de presupuesto del hospital. Este detalle del presupuesto cambiaría al poco tiempo, con la emisión de la Circular 4/92 del INSALUD, sobre regulación de prescripción y dispensación de medicamentos de uso hospitalario a pacientes no ingresados, que más tarde se comentará, y que obliga a diferenciar el presupuesto de medicamentos destinados a pacientes no ingresados de los ingresados.

El Programa de Selección y Revisión de Medicamentos (PROSEREME) constituye el impulso definitivo para la dispensación de medicamentos a pacientes no ingresados. De forma simultánea a la publicación de la Circular 8/91 del Insalud de 23 de abril de 1991, sobre dispensación de medicamentos a enfermos hemofílicos VIH positivos y afectados de fibrosis quística por los Servicios de Farmacia Hospitalarios, aparece la Circular 12/91 de 17 de abril, de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios (PROSEREME 5) que cambia los ámbitos de prescripción y dispensación de las especialidades farmacéuticas, las cuales pasan a ser de:

- **Uso Hospitalario:** *deben ser prescritas por un médico adscrito a los Servicios de un Hospital y las Oficinas de Farmacia pueden suministrar a los Hospitales pero no dispensar al público, figurando*

en el material de acondicionamiento el símbolo "H" indicativo de Uso Hospitalario y sin cupón precinto ASSS

- **Diagnóstico Hospitalario:** *serán dispensadas en las Oficinas de Farmacia, si bien, para su financiación por el SNS, deben ser sometidas al visado de la Inspección correspondiente y llevar un cupón precinto de ASSS diferenciado y el símbolo "DH" de Diagnóstico Hospitalario en el material de acondicionamiento.*
- *Las especialidades farmacéuticas que pasan a ser "**Con Receta Médica**" y que figuraban como de DH y H llevarán el cupón precinto de ASSS normal y el símbolo "O" en el material de acondicionamiento.*

A partir de este momento es necesario establecer unos criterios que determinen el que una especialidad farmacéutica se encuadre en un estatus u otro. El Real Decreto 767/1993, de 21 de mayo, de especialidades farmacéuticas (actualmente derogado por el RD 1345/2007), determina en su artículo 29, punto 4, que "*se autorizarán con condiciones restringidas de prescripción y/o dispensación aquellas especialidades farmacéuticas que:*

- a. Por sus propiedades farmacológicas, su novedad o interés para la salud pública puedan quedar reservadas a tratamientos que se prestan en el medio hospitalario.*
- b. Se empleen en el tratamiento de patologías que se deben diagnosticar en un medio hospitalario o institución con medios adecuados de diagnóstico, aunque su administración y seguimiento puedan realizarse fuera del hospital o de la institución.*
- c. Se destinen a pacientes ambulatorios, pero su empleo pueda producir efectos adversos muy graves, lo cual requiere, en su caso, la prescripción por un médico especialista y una vigilancia especial durante el tratamiento".*

De forma general, los criterios aplicados por el Ministerio de Sanidad del momento se pueden resumir en 6 puntos:

- Medicamentos usados en cuadros de urgencia o emergencia hospitalaria y que por su gravedad no tienen lugar en el medio ambulatorio
- Medicamentos usados en procedimientos terapéuticos que deban llevarse a cabo en hospitales, como por ejemplo operaciones quirúrgicas o prequirúrgicas o tratamiento de pacientes en unidades de cuidados intensivos
- Medicamentos usados en procedimientos diagnósticos que se lleven a cabo en hospitales, como por ejemplo radioisótopos y contrastes radiológicos
- Medicamentos administrados por vía intravenosa u otra de más difícil acceso que requieran personal sanitario muy especializado
- Medicamentos utilizados en la elaboración de nutriciones parenterales
- Medicamentos en general que requieran un especial control y seguimiento por el equipo multidisciplinar disponible en el hospital.

Para las Farmacias de Hospital que hasta entonces habían invertido la totalidad de sus recursos materiales y humanos en la atención a pacientes ingresados, supone un punto de inflexión, ya que a partir de estos momentos se requiere un nuevo espacio físico para almacenar y conservar adecuadamente los medicamentos destinados a los pacientes externos al hospital. Naturalmente también se necesita personal, tanto farmacéuticos como personal auxiliar para atender adecuadamente a los pacientes, establecer los nuevos circuitos de prescripción de los medicamentos de uso hospitalario y elaboración de protocolos de información de medicamentos a los pacientes que recogan allí la medicación.

Para dar cobertura a este nuevo marco de dispensación de medicamentos en el medio hospitalario, se publica la Circular 4/1992 de 9 de junio de 1992

del INSALUD, sobre regulación de prescripción y dispensación de medicamentos de uso hospitalario a pacientes no ingresados. En ella se hace referencia a una dispensación racional, que se llevará a cabo en los SFH y a una potenciación de la relación médico-farmacéutico para un adecuado seguimiento del tratamiento.

En cuanto a la prescripción, expone la necesidad de hacerla en un informe normalizado que constituye la Orden de Dispensación de Medicamentos de Uso Hospitalario acompañada de un informe clínico. El médico que firma dicha orden, debe estar adscrito al mismo hospital donde se va a llevar a cabo la dispensación

El paciente debe presentar en el Servicio de Farmacia la Orden de Dispensación junto a una copia del informe clínico al que se adjuntaba una Ficha de Control de Dispensación, en la que se iba anotando el medicamento dispensado y la cantidad que se llevaba en cada dispensación. Mensualmente el Servicio de Farmacia remitía las Órdenes de Dispensación a la Dirección Provincial del Insalud junto a un informe con nombre y número de usuario, medicación y gasto generado.

También hace referencia a la información que debía dar el farmacéutico al paciente sobre las características del medicamento dispensado y las condiciones de administración más apropiadas para un uso racional del mismo.

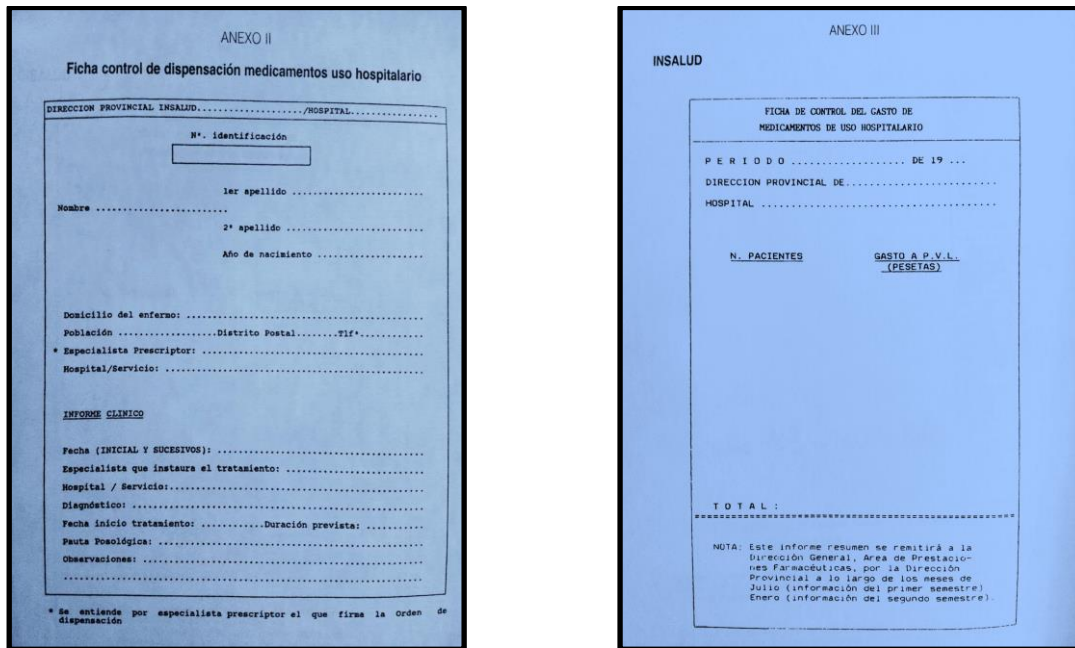


Ilustración 19. Ficha de dispensación de medicamentos de uso hospitalario y Ficha de control del gasto de medicamentos de uso hospitalario. Circular 4/1992, del INSALUD, sobre regulación de la prescripción y dispensación de medicamentos de uso hospitalario a pacientes no ingresados.

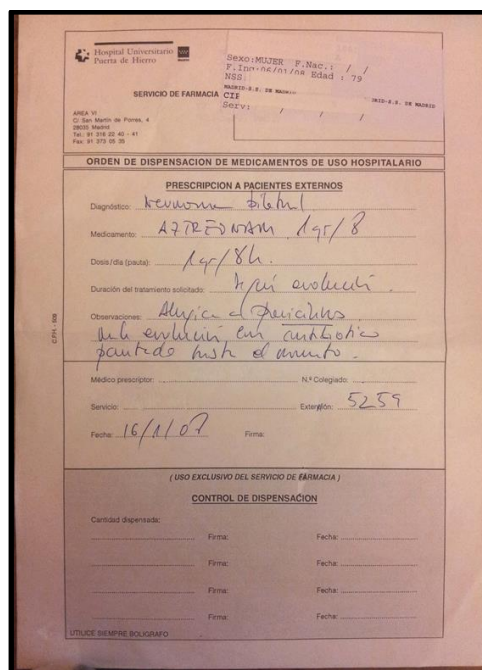


Ilustración 20. Orden de dispensación de medicamentos de uso hospitalario a pacientes no ingresados.

Modelo del antiguo Hospital Universitario Puerta de Hierro (modelo vigente hasta 2003)

Respecto a la imputación de gastos, ya en esta normativa se hace constar que el consumo de medicamentos en estas nuevas unidades de los SFH destinadas a pacientes no ingresados, habrá que contabilizarlas de forma independiente al resto de productos farmacéuticos que consume el hospital, como se sigue haciendo desde entonces.

Esta normativa fue de aplicación en las Comunidades Autónomas que todavía no tenían transferidas las competencias en materia de Sanidad, como la Comunidad de Madrid, que no las transfirió hasta 2001. A partir de este punto nos centraremos en la normativa que se va a ir desarrollando en la Comunidad de Madrid después de dichas transferencias.

CAPÍTULO 3

Transferencia de las competencias en materia de sanidad a las Comunidades Autónomas. Repercusión en la Comunidad de Madrid

Con la publicación en 1986 de la Ley General de Sanidad, se abre camino a las transferencias en materia de Sanidad a las Comunidades Autónomas cuyos estatutos reconocían amplias competencias en este apartado. Así se refleja en el artículo 50 de la citada ley: "*En cada Comunidad Autónoma se constituirá un Servicio de Salud integrado por todos los centros, servicios, y establecimientos de la propia Comunidad, Diputaciones, Ayuntamientos y cualesquiera otras Administraciones territoriales intracomunitarias que estará gestionado como se establece en los artículos siguientes bajo la responsabilidad de la respectiva Comunidad Autónoma*".

De esta forma y aplicada de forma paulatina, según se marca en la ley, las Comunidades Autónomas iban a ir asumiendo las responsabilidades en esta materia.

Cada una de ellas, va a ir estableciendo sus propios criterios sanitarios, lo cual afecta claro está a la dispensación de medicamentos en los SFH a pacientes no ingresados.

3.1 Repercusión en la Comunidad de Madrid

En la Comunidad de Madrid, se hicieron efectivas las transferencias en base al Real Decreto 1479/2001, de 27 de diciembre, sobre traspaso a la Comunidad de Madrid de las funciones y servicios del Instituto Nacional de la Salud. Así mismo la Ley 12/2001, de 21 de diciembre, de Ordenación

Sanitaria de la Comunidad de Madrid, determina que la prestación farmacéutica corresponde a la Administración Sanitaria de dicha Comunidad, en virtud de lo cual un año después se dicta la Resolución 14/03 de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios por la que se establecen los procedimientos para el seguimiento y control del programa de asistencia farmacoterapéutica a pacientes externos en los SFH de la red sanitaria de utilización pública de la Comunidad de Madrid, y en la que se hace referencia expresa a la dispensación de medicamentos a pacientes hemofílicos según lo dispuesto por la Resolución de la Subsecretaría de Sanidad, de 28 de abril de 1982 y a la Circular 4/92 del Insalud anteriormente comentada.

Lo primero que encontramos en esta Resolución es la diferenciación de los dos tipos que existen de pacientes no ingresados:

- **Pacientes ambulantes:** es el paciente que no estando ingresado, acude al hospital a que le sea administrada una medicación en la unidad clínica, como parte de la atención sanitaria dispensada en la misma, tal ocurre en los servicios de urgencia, radiología, hemodiálisis u hospitales de día.
- **Paciente externo (PE):** es el paciente que acude al hospital a que le sea dispensada su medicación en los Servicios de Farmacia Hospitalaria. Esta medicación se la administra el paciente a sí mismo en su domicilio, suele ser vía oral o subcutánea, vías que no requieren la participación de un profesional sanitario para su correcta administración.

A partir de ahora hablaremos de PE para referirnos a los anteriormente definidos como tales, ya que son ellos los que hasta estos momentos han transformado los consumos tradicionales de la FH, así lo explica la Resolución 14/03 y es el objeto de estudio de esta Tesis Doctoral:

"La dimensión sanitaria y económica de este segmento de la asistencia sanitaria aconseja su consideración como programa específico, así como el

perfeccionamiento de los procedimientos de seguimiento, evaluación y control, en orden a optimizar la asistencia farmacoterapéutica y la eficiencia en la utilización de los recursos".

La evaluación y control de este programa le corresponde a la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios de la Consejería de Sanidad según el artículo 10 del Decreto 1/2002 de 17 de enero del Consejo de Gobierno, por el que se establece la estructura orgánica de la Consejería de Sanidad (derogado actualmente por Decreto 10/2004, de 29 de enero, del Consejo de Gobierno, por el que se establece la estructura orgánica de la Consejería de Sanidad y Consumo)

La Resolución 14/03 define el programa de asistencia farmacoterapéutica a PE como aquel que se *"orienta a la provisión, en óptimas condiciones de calidad y eficiencia, de tratamientos en los centros hospitalarios de la red sanitaria de utilización pública de la Comunidad de Madrid con medicamentos que han de ser prescritos desde un centro hospitalario aunque el paciente no requiera ingreso"*.

Los medicamentos incluidos en dicho programa son:

- Tratamientos con especialidades farmacéuticas de uso hospitalario. Su inclusión en el programa se deriva de la Circular 12/91 (PROSEREME), de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios del Ministerio de Sanidad y Consumo, según la cual estos medicamentos *"deben ser prescritos por un médico adscrito a los servicios de un hospital"*.
- Tratamientos con especialidades farmacéuticas de diagnóstico hospitalario y dispensación hospitalaria. Su dispensación a través de los SFH se establece para cada producto por la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios del Ministerio de Sanidad y Consumo en el momento de su incorporación a la oferta.
- Tratamientos para pacientes con fibrosis quística y pacientes hemofílicos HIV positivos con medicamentos de cualquier grupo

terapéutico, de acuerdo con la Circular 8/91, de 23 de abril de 1991, del INSALUD.

- Cualquier otro tratamiento con especialidades farmacéuticas o fórmulas magistrales a PE que por determinación legal sólo pueda ser dispensado a través del SFH.

Debido a la importante carga económica que implica el desarrollo de este programa, es necesario promover la calidad y eficiencia en la prescripción y dispensación, así como garantizar la equidad en el acceso a los tratamientos, para lo cual se han de desarrollar protocolos de actuación en la prescripción y en la dispensación: respecto a la prescripción será imprescindible que ésta se haga por médicos del centro hospitalario en que se va a dispensar la medicación y si existiesen medicamentos cuya financiación dependiese de normas o aprobaciones por comités, se deberán seguir tales indicaciones. También se establecerán protocolos que definan la indicación de los tratamientos y que evalúen el grado de seguimiento de los mismos.

La norma define el modelo de hoja de prescripción o receta con el nombre de "Prescripción y dispensación de medicamentos a pacientes externos", el cual deberá llevar tres copias: para el médico, que lo guardará en la historia clínica, para el SFH que dispensa la medicación y para el paciente. Es un modelo modificable por cada hospital y patología pero han de constar en ella los requisitos mínimos mostrados en la imagen modelo del Anexo I de la Resolución 14/03:

LOGOTIPO HOSPITAL		DOCUMENTO DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN DE MEDICAMENTOS A PACIENTES EXTERNOS		
DATOS DEL PACIENTE				
NOMBRE		APELLIDOS		
Nº HISTORIA CLÍNICA		CIP (TARJETA SANITARIA)	CIAS MEDICO FAMILIA (TARJETA SANITARIA)	
DATOS DEL PRESCRIPTOR				
NOMBRE		APELLIDOS		
Nº DE COLEGIADO		SERVICIO CLÍNICO	CIAS	
INFORMACIÓN CLÍNICA				
DIAGNÓSTICO:			CÓDIGO C.I.E.	
MARCAR	PROGRAMA DE DISPENSACIÓN	DATOS CLÍNICOS		
EPOIRH	ANEMIA POR INSUFICIENCIA RENAL EN TTO CON ERITROPOYETINA Hospital	HEMOGLOBINA		
EPOIRC	ANEMIA POR INSUFICIENCIA RENAL EN TTO CON ERITROPOYETINA Concertado	HEMOGLOBINA		
EPOPO	ANEMIA POSTQUIMIOTERAPIA EN TTO CON ERITROPOYETINA	HEMOGLOBINA		
AR	ARTRITIS REUMATOIDE			
ESM	ESCLEROSIS MÚLTIPLE			
HMF	HEMOFILIA	TIPO:	A/B	
		SEVERIDAD:	LEVE/MD/GRAVE	
HB	HEPATITIS B			
HCC	HEPATITIS C CRÓNICA	GENOTIPO		
HPP	HIPERTENSIÓN PULMONAR	CARGA VIRAL		
FECPO	NEUTROPENIA POSTQUIMIOTERAPIA EN TTO CON FACTORES ESTIMULANTES			
HIV	TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL	RECuento CD4		
FECPT	TRATAMIENTO CON FACTORES ESTIMULANTES COLONIAS PRE-TRANSPLANTE	CARGA VIRAL		
	OTROS TRATAMIENTOS PARA PACIENTES EXTERNOS			
TRATAMIENTO				
	MEDICAMENTO	DOSIS	PAUTA	VÍA
	DURACIÓN TTO PREVISTA			
1.				
2.				
3.				
4.				
5.				
6.				
7.				
8.				
FECHA PRESCRIPCIÓN		FIRMA DEL MEDICO PRESCRIPTOR		
CONTROL DE DISPENSACIÓN				
FECHA	FIRMA SERVICIO DE FARMACIA	NOMBRE Y FIRMA PACIENTE/PERSONA QUE RECOGE MEDICACIÓN		

Ilustración 21. Anexo I de la Resolución 14/03 de la DGFPs de la Comunidad de Madrid.

Modelo de prescripción a Pacientes Externos

Como se ve en la imagen, aparece primero el campo de identificación del paciente (nombre y apellidos y el CIP de la tarjeta sanitaria), después el campo de identificación del médico prescriptor (nombre y apellidos, nº colegiado, CIAS y servicio clínico). A continuación viene un espacio destinado a los programas de dispensación en PE y unos datos clínicos a

rellenar por el médico y que son necesarios para la validación y seguimiento de la prescripción por parte del farmacéutico. Los programas disponibles son:

- ✓ Anemia por insuficiencia renal en tratamiento con eritropoyetinas (en hospital). Parámetro: hemoglobina
- ✓ Anemia por insuficiencia renal en tratamiento con eritropoyetinas (en centro concertado). Parámetro: hemoglobina
- ✓ Anemia postquimioterapia en tratamiento con eritropoyetina. Parámetro: hemoglobina
- ✓ Artritis reumatoide
- ✓ Esclerosis múltiple
- ✓ Hemofilia
- ✓ Hepatitis B
- ✓ Hepatitis C crónica. Parámetros: Genotipo y Carga viral
- ✓ Hipertensión Pulmonar
- ✓ Neutropenia postquimioterapia en tratamiento con factores estimulantes
- ✓ Tratamiento antirretroviral. Parámetros: Recuento CD4 y Carga viral
- ✓ Tratamiento con factores estimulantes de colonias pre-trasplante
- ✓ Otros tratamientos

Después de los programas aparecen las líneas para la prescripción del medicamento, con su dosis, pauta, vía de administración, duración de tratamiento y la firma del médico.

Por último el control de la dispensación que lleva a cabo el SFH. La validez del documento señalada por la resolución es de tres meses o modificable según la frecuencia de las visitas médicas, al cabo de este tiempo, se ha de hacer un nuevo documento o antes si es que hay alguna modificación en el tratamiento.

La citada Resolución 14/03 también incide sobre el procedimiento de dispensación de estos medicamentos, para lo que será necesario la elaboración de protocolos de dispensación específicos para cada tratamiento. En ellos se informará a los pacientes sobre las características, conservación, administración, efectos adversos...etc que tenga el tratamiento prescrito y además se prestará especial atención a la adherencia al tratamiento. En cuanto a la cantidad a dispensar, aunque la receta tenga validez para tres meses, en cada dispensación se entregará medicación para un mes de tratamiento, dejando a valoración del farmacéutico el poder ampliarla a periodos superiores al mes.

La dispensación debe ser registrada rellenando el control de la dispensación que debe ser firmado por la persona que recoge la medicación.

En el supuesto de que se suspenda un tratamiento o se finalice el mismo, el SF solicitará al paciente que devuelva la medicación que no haya sido usada. El SFH registrará los datos de las especialidades devueltas para su adecuado control.

Este programa de dispensación que refleja la Resolución 14/03 añade en su último punto una evaluación, por la cual los SF enviarán a la gerencia del hospital mensualmente informes de seguimiento de las dispensaciones efectuadas en cada patología, así como un fichero informático con datos clínicos y de consumo de medicamentos a la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios, con el que elaborarán un informe comparativo de toda la Comunidad de Madrid que permita identificar áreas de mejora.

Con esta resolución, la Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid, crea el marco de actuación para la dispensación de medicamentos de uso hospitalario, que supone un comienzo a partir del cual, y por diversas circunstancias, se han ido adhiriendo nuevos medicamentos para su dispensación en los SFH, lo que ha conducido a grandes incrementos de actividad de las Unidades de Pacientes Externos (UPE) y también de su

presupuesto económico, hasta superar con creces el presupuesto asignado a pacientes ingresados.

3.2 Diez años de aplicación de la normativa en la Comunidad de Madrid

Apenas dos años después, en abril de 2005, analizando los datos de ventas por receta de la hormona de crecimiento, somatropina, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), detectó que el 20% de los envases fabricados se vendieron al margen de recetas oficiales, 37.000 de un total de 186.000 envases no siguieron los cauces legales del mercado, según publicaciones de diarios nacionales. Esta hormona por sus propiedades farmacológicas se presta fácilmente a un uso fraudulento, en indicaciones no reconocidas científicamente, como el aumento del rendimiento en deportistas, o el retraso del envejecimiento en adultos sanos, con los perjuicios que ello puede conllevar: retención de fluidos (provocando edemas, artralgias, mialgias y parestesias), hiperglucemia (debido a su acción resistente a la insulina, pudiendo llegar a provocar diabetes), hipotiroidismo, hipertensión intracraneal y promoción del desarrollo de tumores. También hay que tener en cuenta que debido a la ilegalidad de su uso en indicaciones no aprobadas no hay estudios que nos muestren los posibles efectos adversos a dosis altas y con otras sustancias concomitantes, que pueden ser impredecibles.

Por todos estos motivos, el Ministerio de Sanidad y Consumo a través de la AEMPS, y a instancias del Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano, publicó una nota informativa en abril de 2005 titulada *Riesgos del uso de hormona de crecimiento en personas sanas y paso a Uso Hospitalario*, con el fin de mejorar su control y la seguridad de su uso.

Así, a partir de mayo de 2005 las Oficinas de Farmacia dejan de dispensar hormona de crecimiento y esta pasa a ser dispensada en los SFH.

A causa de las transferencias en materia de sanidad a las Comunidades Autónomas, se hace necesario un reflejo de esta nota informativa en las mismas. De esta manera, la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios de la Consejería de Sanidad de Madrid emite la Resolución 102/05 por la que establece las instrucciones para la prescripción y dispensación de hormona de crecimiento a pacientes de la Comunidad de Madrid a través de la red sanitaria única de utilización pública, mediante la cual, dicha dispensación queda incluida en lo dictado por la Resolución 14/03 de la DGFPS anteriormente comentada. Para poder dispensar somatropina en los SFH de la Comunidad de Madrid, ésta ha de ser prescrita por un médico especialista que a su vez ha de solicitar autorización al Comité Asesor de la Hormona del Crecimiento, formado por la Subdirectora General de Calidad de Medicamentos y Productos Sanitarios del Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad, por un representante de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios, cuatro endocrinos, dos pediatras y un nefrólogo pediatra de hospitales españoles.

Una vez se obtenga el informe favorable del Comité Asesor, el paciente deberá presentarlo en el SFH junto a la tarjeta sanitaria y el modelo descrito en la Resolución 14/03 de prescripción y dispensación para retirar el medicamento. Según las características personales y clínicas del paciente se le podrá dispensar medicación para un periodo de entre uno y tres meses. El informe favorable del Comité deberá ser archivado en el SFH. Todas las dispensaciones de hormona del crecimiento deberán ir incluidas en un nuevo programa de dispensación informático creado para tal fin en la aplicación de pacientes externos.

El farmacéutico deberá suministrar información a los pacientes sobre el medicamento que dispensa, forma de administración, conservación, efectos adversos, interacciones...etc y prestar especial atención a su custodia por ser objeto de un posible uso fraudulento.

A principios de 2008, se aprueba el Decreto 23/2008, de 3 de abril, del Consejo de Gobierno, por el que se establece la estructura orgánica del Servicio Madrileño de Salud, creándose, entre otras, la Dirección General de Gestión Económica y de Compras de Productos Sanitarios y Farmacéuticos de la Consejería de Sanidad. Esta Dirección, tiene entre sus funciones, la de planificación, implantación, evaluación y control de programas y actividades dirigidos a la racionalización y mejora de la gestión de la prestación farmacéutica en los distintos niveles asistenciales del sistema sanitario madrileño. Basándose en este punto, la Comunidad de Madrid emite entre 2008 y 2010 una serie de resoluciones mediante las que determinados medicamentos con designación de DH y que se dispensaban en las Oficinas de Farmacia pasan a ser dispensados en los SFH. Las referidas resoluciones son las que siguen:

- Resolución 213/08 de 9 de abril de 2008 de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios por la que se incluyen determinados medicamentos en el programa de asistencia farmacoterapéutica a pacientes externos en los Servicios de Farmacia Hospitalaria de la Comunidad de Madrid. Los medicamentos a los que hace referencia esta resolución son Sunitinib, Imatinib, Sorafenib, Erlotinib, Temozolomida, Bexaroteno, Efalizumab, Ribavirina, Etanercept y Lenalidomida.

Dos de ellos, Ribavirina y Etanercept, ya se venían dispensando en los SFH desde que se comercializaron, pues a pesar de tener denominación DH, tenían restringida su dispensación al ámbito hospitalario y no poseían cupón precinto diferenciado. El resto pasaron del ámbito comunitario al ámbito hospitalario. Para ello deben cumplir unos requisitos y criterios:

- ✓ Requisitos: estar clasificado por la AEMPS como de prescripción médica restringida para su uso en enfermedades que deban ser diagnosticadas en el medio hospitalario o en establecimientos que dispongan de medios de diagnóstico

adecuados o por determinados médicos especialistas, aunque la administración y seguimiento pueda realizarse fuera del hospital.

- ✓ Criterios: se basan en la necesidad de tener que llevar un seguimiento adecuado de los mismos en relación a circunstancias tales como indicaciones restringidas a procesos de ámbito hospitalario, elevada toxicidad, necesidad de ajustes de posología durante el tratamiento, interacciones o reacciones adversas.

La dispensación en las FH es garantía de una dispensación óptima y eficiente, que engloba incluso a tratamientos ambulatorios que no se dispensan en el hospital.

La resolución también hace referencia a la descentralización de la red hospitalaria de Madrid, que contribuye a garantizar la accesibilidad de todos los pacientes a los tratamientos, eliminado además las demoras en el inicio de los tratamientos que se producen cuando estos medicamentos se dispensan en las Oficinas de Farmacia.

Como en casos anteriores la prescripción se hará aplicando el modelo de la Resolución 14/03 de la DGFPS y por médicos del propio hospital que realiza la dispensación. Los SFH, para proveer una adecuada atención al paciente y garantizar un adecuado seguimiento de los tratamientos con los mínimos efectos adversos, deberán elaborar unos protocolos de dispensación con información sobre su patología y los medicamentos que recibe.

- Resolución 869/08 de 5 de diciembre de 2008, mediante la que se actualiza la relación de medicamentos incluidos en la Resolución 213/08 de la DGFPS por la que se incluyen determinados medicamentos en el programa de asistencia farmacoterapéutica a pacientes externos en los SFH de la Comunidad de Madrid.

La Resolución 213/08 ya disponía en su punto cuarto que los nuevos medicamentos que se autoricen después de aprobada la resolución y que cumplan los requisitos y criterios establecidos se podrán incluir en el programa de asistencia farmacoterapéutica a pacientes externos. En base a este último punto se incluyen en dicho programa Dasatinib, Nilotinib y Pegvisomat, los tres con calificación de DH.

- Resolución 288/09 de 29 de abril de 2009, de actualización de la relación de medicamentos incluidos en el programa de asistencia farmacoterapéutica a pacientes externos en los SFH de la Comunidad de Madrid.

Con los mismos requisitos y criterio que la anterior, se incorpora Lapatinib en esta resolución, con calificación de DH.

- Resolución 984/09 de 25 de noviembre de 2009 de actualización de la relación de medicamentos incluidos en el programa de asistencia farmacoterapéutica a pacientes externos en los SFH de la Comunidad de Madrid.

También con los mismos requisitos y criterios se incorpora a dicho programa Ustekinumab, que lleva calificación de DH.

- Resolución 210/10, de 22 de noviembre de 2010 de actualización de la relación de medicamentos incluidos en el programa de asistencia farmacoterapéutica a pacientes externos en los SFH de la Comunidad de Madrid.

Esta resolución incorpora Gefitinib, también de DH, a la dispensación hospitalaria, en base a los mismos requisitos y criterios.

- Resolución 1050/10 de 22 de noviembre de 2010 de actualización de la relación de medicamentos incluidos en la Resolución 213/08 de la extinta Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios por la que se incluyen determinados medicamentos en el programa de

asistencia farmacoterapéutica a pacientes externos en los servicios de Farmacia Hospitalaria de la Comunidad de Madrid.

Esta resolución incluye a Anagrelida, Capecitabina, Deferasirox y Omalizumab.

Resoluciones de este tipo ya habían tenido lugar en otras Comunidades Autónomas, como Galicia en 2007, al año siguiente como hemos visto, se añade Madrid y varias más como Navarra, Cataluña o País Vasco.

Para uniformar desde el Estado estas normativas que habían sacado de forma unilateral algunas Comunidades Autónomas, se emite una resolución de la DGCBS del Sistema Nacional de Salud y Farmacia con validez a partir del 1 de abril de 2012 mediante la que se pasan dispensación hospitalaria 14 principios activos presentes en 21 medicamentos con designación DH, a los cuales, a partir de ese momento se les retirará el cupón precinto necesario para su dispensación en Oficinas de Farmacia.

PRINCIPIOS ACTIVOS AFECTADOS POR LA RESOLUCIÓN DE LA DIRECCIÓN GENERAL DE CARTERA BÁSICA DE SERVICIOS DEL SNS (1 ABRIL 2012)	
Bexarotene	Lapatinib
Capecitabina	Nilotinib
Dasatinib	Omalizumab
Erlotinib	Ribavirina
Etanercept	Sorafenib
Gefitinib	Temozolomida
Imatinib	Ustekinumab

Tabla 1. Relación de principios activos afectados por la Resolución de la DGCBS del SNS de 1 de abril de 2012

Un año más tarde el Ministerio de Sanidad emite la Resolución de 10 de septiembre de 2013 de la DGCBS del SNS en la que fija nuevas condiciones de financiación, mediante aportación por parte del usuario y amplía la lista de medicamentos que se dispensarán en los SFH a partir de ese momento y a nivel nacional.

Sobre este punto, recientemente, en marzo de 2014, el Tribunal Superior de Justicia de Andalucía publicó una sentencia sobre un recurso administrativo presentado contra la Resolución 0403/2010 de 22 de diciembre de 2010 por la que se incluían determinados medicamentos para tratamientos extrahospitalarios, en la dispensación de los SFH por requerir una particular vigilancia, supervisión y control. Esta sentencia reconoce que corresponde al Estado con carácter exclusivo las competencias sobre legislación de productos farmacéuticos y por tanto las condiciones de su dispensación, por lo que las Comunidades Autónomas no pueden tomar decisiones unilaterales al respecto.

La lista de medicamentos que se dispensan en Andalucía excede ampliamente a la emitida por el Ministerio por lo que se espera que todos estos medicamentos vuelvan a dispensarse en las Oficinas de Farmacia, y sienta precedente para el resto de Comunidades Autónomas.

En nuestro caso, en la Comunidad de Madrid, encontramos únicamente cuatro principios activos que actualmente se dispensan en los SFH y que si se llegan a aplicar sentencias similares podrían volver a las Oficinas de Farmacia: efalizumab, pegvisomat, anagrelida y deferasirox.

El resto de medicamentos están contemplados en la Resolución de 10 de septiembre de 2013 de la DGCBS del SNS, por lo que se cumplen con la legislación según la sentencia del Servicio Andaluz de Salud comentada anteriormente y se seguirán dispensando en los SFH.

CAPÍTULO 4

Aplicación de la normativa estudiada en el Hospital Universitario Puerta de Hierro

El Hospital Universitario Puerta de Hierro es un hospital general universitario de la red pública de la Comunidad de Madrid, localizado en el municipio de Majadahonda.

El actual hospital tiene su origen en la Clínica Puerta de Hierro, la cual, fue construida como un centro privado por los padres dominicos. Los fondos para su construcción provenían de las indemnizaciones realizadas por el Gobierno Japonés a los padres dominicos en Filipinas, durante la Segunda Guerra Mundial. Al no poder sacar los fondos necesarios de Filipinas para la terminación de la Clínica, ésta fue vendida a la Seguridad Social.

Por aquel entonces existía una corriente de modernización de la sanidad en España. Hasta entonces, los estudios de Medicina llevados a cabo en la Facultad eran suficientes para toda la vida laboral del médico y los especialistas se formaban de manera desigual y desorganizada. Los hospitales seguían siendo centros de beneficencia para los pobres y marginados. Cuando se empiezan a construir centros hospitalarios, se imita la estructura y el funcionamiento de los sanatorios privados, y para evitar la denominación peyorativa de hospital, se les denomina residencias (Segovia de Arana).

Las transformaciones de la asistencia médica dentro de la Seguridad Social empiezan a producirse cuando se crea un nuevo hospital, la Clínica Puerta de Hierro, en 1964, destinada a implantar la organización y funcionamiento de los hospitales modernos. Por Orden Ministerial de 5 de junio de ese año se crea la Clínica Puerta de Hierro como Centro Nacional de Investigaciones Médico Quirúrgicas, un centro piloto para la introducción de nuevas ideas de

organización y funcionamiento dentro de la asistencia hospitalaria de la Seguridad Social. Para cumplir con su carácter de centro experimental se colocó fuera de la normativa entonces vigente en la asistencia sanitaria del Instituto Nacional de Previsión, con un estatuto autónomo para su organización y selección de personal y con dedicación completa de todos sus profesionales en el tiempo y en el espacio al nuevo hospital.

Dos de los grandes objetivos de la recién creada clínica fueron la docencia y la investigación, además de la actividad asistencial.



Ilustración 22. Foto aérea de la Clínica Puerta de Hierro en la que se ven los edificios de hospitalización, policlínica (donde se localiza el SF) y residencia

En agosto de 1964 se hizo la primera convocatoria pública para médicos residentes que tenía lugar en un centro de la Seguridad Social española.

En 1969 la Clínica Puerta de Hierro se adscribe a la recién creada Universidad Autónoma, junto al Hospital La Paz y la Fundación Jiménez Díaz, constituyendo el núcleo clínico de la nueva Facultad. La docencia se amplió más tarde al ámbito de la enfermería y los técnicos con la creación

de la Escuela de Enfermería y la Escuela de Técnicos en 1972; Técnicos de Laboratorio y de Radiodiagnóstico en 1973, y Técnicos de Medicina Nuclear y Radioterapia en 1978.

La contribución de la Clínica Puerta de Hierro a la modernización hospitalaria española ha sido decisiva; su organización fue aplicada a otros hospitales, en los que también se estableció la docencia de posgraduados.

Respecto a la investigación se pusieron en marcha los servicios de cirugía experimental, bioquímica, inmunología y endocrinología experimental, fundándose en 1970 el primer Laboratorio de Histocompatibilidad para trasplantes de España.

De hecho, una de las actividades más relevantes del hospital, aun hoy en día, son los trasplantes, iniciados en 1968 con la realización del primer trasplante renal. Después vinieron los trasplantes cardiacos (en 1984, se llevó a cabo en este hospital el primero con éxito de la Comunidad de Madrid), hepáticos, pulmonares y cardiopulmonares.

La andadura del SF en la Clínica comienza con un pequeño botiquín manejado por una religiosa, situado en la tercera planta del edificio primitivo, el de hospitalización. Más tarde al construir el edificio de policlínicas (Ilustración 22) se trasladó al mismo y pasó a ser dirigido tras un breve periodo inicial por la Dra. Amalia Torralba.

Hasta finales de 2008 la Clínica Puerta de Hierro estuvo localizada en la calle San Martín de Porres nº 4 en Madrid. En el mes de septiembre de 2008 se llevó a cabo el traslado del hospital al municipio de Majadahonda quedando constituido el Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, el cual es hospital de referencia para una población de unos 550.000 habitantes del noroeste de la Comunidad de Madrid (Ilustración 23).

El edificio actual dispone de una superficie de 165.000 m² y 613 camas de hospitalización.

Muestra una disposición horizontal dividida en 6 módulos nombrados con letras de la A a la F que se comunican a través de varios pasillos centrales donde se ubican las unidades administrativas de los distintos servicios clínicos y organizativos del hospital (Ilustración 24).



Ilustración 23. Localización del HUPHM en la Comunidad de Madrid

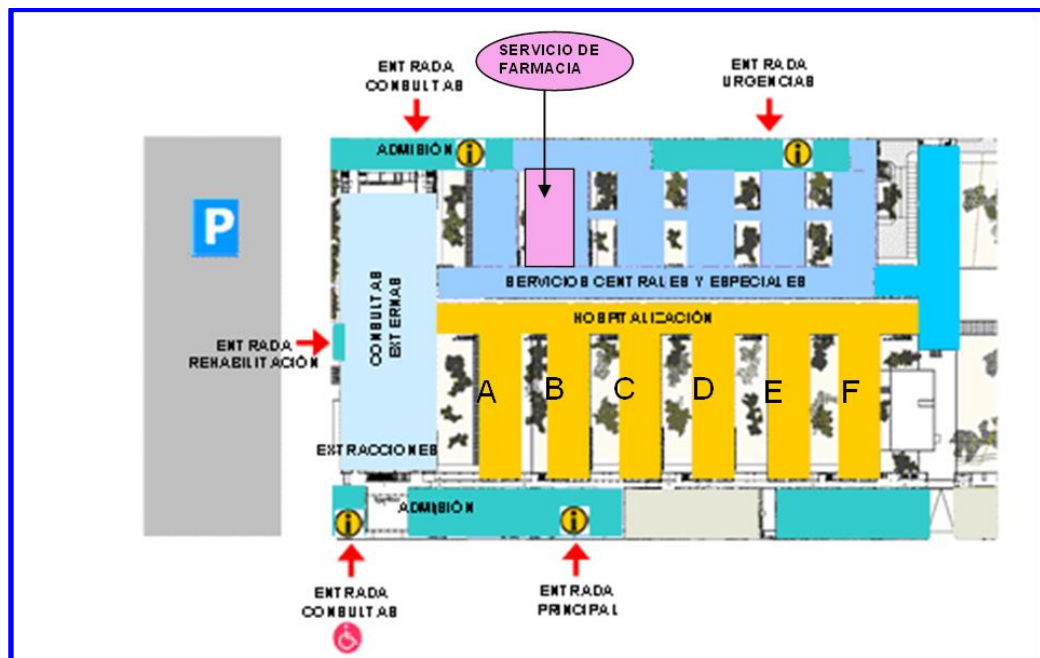


Ilustración 24. Localización del Servicio de Farmacia en el plano del HUPH

El nuevo hospital mantiene sus objetivos de antaño tales como la actividad asistencial, la docencia y la investigación. Destaca por el número de programas clínicos de trasplante de órganos y por la complejidad asistencial respecto a la media de los hospitales del país. El traslado ha supuesto también una ampliación en la cartera de servicios, como pediatría, obstetricia y neonatología.

También se ha llevado a cabo una modernización y apuesta clara por las nuevas tecnologías, tales como la Historia Clínica Electrónica, que incluye la prescripción electrónica en todo el hospital, mediante la cual se han eliminado las órdenes médicas en papel vistas anteriormente y se han facilitado las intervenciones del farmacéutico.

El Servicio de Farmacia, como el resto de servicios, se beneficia de estas nuevas tecnologías junto con las suyas propias, tales como la instalación de sistemas automáticos de dispensación de medicamentos, un carrusel horizontal y tres carruseles verticales, uno de ellos refrigerado, que ayudan al farmacéutico a proporcionar una mejor y más eficiente atención a los pacientes, tanto ingresados como ambulantes y externos.



**Ilustración 25. Nuevas tecnologías en el Servicio de Farmacia.
Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda**

4.1 Unidad de Pacientes Externos del Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda

La Unidad de Pacientes Externos del HUPH depende funcionalmente del Servicio de Farmacia, como cualquier otra unidad farmacéutica, aunque está separado físicamente del mismo ya que se ubica junto al resto de consultas externas del hospital, facilitando así el circuito que realizan los pacientes en sus visitas al hospital.

La razón de ser de esta unidad es la atención farmacéutica a pacientes no ingresados en el hospital, es decir, según los define la Resolución 14/03 de la Comunidad de Madrid, los pacientes externos, los cuales acuden a recoger la medicación que más tarde se autoadministrarán en casa. Por ello, estos medicamentos, están en su mayor parte limitados a la vía oral y subcutánea, las cuales pueden ser manejadas por los pacientes con facilidad.

El tipo de paciente que se atiende en la UPE es aquel que recibe:

- Medicamentos de uso hospitalario y de diagnóstico hospitalario restringidos a dispensación hospitalaria
- Tratamiento completo para la Fibrosis Quística
- Fórmulas Magistrales que no pueden ser dispensadas por las Oficinas de Farmacia según la normativa vigente
- Medicamentos que se usan para una indicación que no se ajusta a las aprobadas en Ficha Técnica
- Inicio de tratamiento para aquellos medicamentos de DH mientras se tramita el visado de inspección

Los pacientes que acuden a la UPE disponen de sala de espera, con zona amplia de dispensación. También existe un despacho privado para garantizar la confidencialidad de los pacientes que son atendidos por el

farmacéutico adjunto o el residente que está efectuando la rotación por dicha unidad.

Así mismo dispone de zona de almacenamiento y custodia de la medicación y personal auxiliar que colabora con el farmacéutico.

4.1.1. Funciones del farmacéutico en la UPE

Las funciones que lleva a cabo el farmacéutico responsable de la unidad giran en torno a tres puntos:

- a) Relación con el paciente
- b) Relación con el resto de facultativos
- c) Relación con la dirección del hospital

Vamos a ver a partir de ahora con detalle en que consiste cada punto.

- a) Relación con el paciente:

Es de sobra conocido que los medicamentos proporcionan claramente una mejora de la salud, aumentado la expectativa y la calidad de vida de los pacientes, sin embargo al mismo tiempo conllevan un riesgo por sí mismos y por la manera en que son usados. Según hemos venido exponiendo, las UPE están destinadas a dispensar medicamentos que son o pueden llegar a ser especialmente peligrosos, por lo que requieren una especial vigilancia, supervisión y control por parte del farmacéutico.

Por ello la función más importante del farmacéutico es informar y asesorar a los pacientes respecto a la correcta administración, efectos adversos, interacciones y recomendaciones sobre la utilización de los medicamentos dispensados.

La manera en que el farmacéutico obtiene información del paciente es a través de la entrevista clínica. Ésta debe hacerse en un entorno tranquilo,

cómodo y sin interrupciones, en el que quede garantizada la confidencialidad. El entrar en contacto directo con el paciente es básico para identificar posibles problemas, o limitaciones que puedan existir para seguir adecuadamente el tratamiento. De esta forma, también el paciente reconoce al farmacéutico como un profesional sanitario más del equipo, que se involucra de forma proactiva en su tratamiento y le ayuda a resolver sus dudas o sus problemas relacionados con la medicación.

Podemos diferenciar entre la primera visita que hace el paciente a la UPE para iniciar el tratamiento prescrito y las sucesivas.

- En la primera visita deben de alcanzarse una serie de objetivos:
 - ✓ El paciente debe identificar al farmacéutico como profesional del medicamento, al que puede acudir cuando tenga problemas o dudas relacionadas con la medicación.
 - ✓ Se debe completar la historia farmacoterapéutica del paciente. En este punto nos resulta muy útil el acceso a la historia clínica electrónica, ya que de esta forma es posible consultar diagnóstico, pruebas analíticas, evolutivos y demás para prestar mejor servicio al paciente.
 - ✓ Se deben conocer hábitos de vida y horarios para adaptar el tratamiento en la medida de lo posible y conseguir una buena adherencia.
 - ✓ Es importante también conocer qué sabe el paciente sobre su enfermedad y cómo le pueden ayudar los medicamentos que va a tomar o cómo evitar posibles resultados negativos.

De la misma forma, existen una serie de ítems que el paciente debe conocer al final de esta primera entrevista:

- ✓ Nombre del medicamento, comercial y genérico.
- ✓ Forma farmacéutica, vía de administración, dosis, pauta y duración del tratamiento.
- ✓ Instrucciones de dosificación y administración, por ejemplo en el caso de los autoinyectores.
- ✓ Indicación, acción y beneficio esperado.
- ✓ Inicio de la acción y qué hacer si no ocurre.
- ✓ Qué hacer en caso de olvidar una dosis.
- ✓ Precauciones durante la administración.
- ✓ Condiciones de conservación: medicamentos termolábiles, fotosensibles...
- ✓ Efectos adversos que puedan tener lugar y si hay posibilidad de prevenirlos o de tratarlos.
- ✓ Posibles interacciones con otros medicamentos, hierbas medicinales o alimentos.
- ✓ Interferencia de la medicación en pruebas diagnósticas, como por ejemplo análisis clínicos.
- ✓ Modificación de hábitos de vida en relación por ejemplo a la conducción de vehículos u otros de interés (Sanjurjo, Alerany, Martinez, Álvarez de Toledo, & Ausejo, 2006)



Ilustración 26. Consulta de Atención Farmacéutica de la Unidad de Pacientes Externos.

Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda

Siguiendo las directrices de la Resolución 14/03 de la Comunidad de Madrid, la dispensación de medicamentos en esta unidad se hace en base a unos protocolos de dispensación que contienen información sobre la patología y el medicamento que toma el paciente. Contienen toda la información escrita que recibe el paciente en la primera visita (Anexo I).

En las visitas sucesivas, el farmacéutico comprueba la evolución del tratamiento, detecta y resuelve posibles problemas relacionados con la medicación (PRM) e identifica nuevas necesidades del paciente, si las hay. La detección y resolución de PRMs es de vital importancia debido a la elevada morbilidad derivada del uso de medicamentos, como se ve en los siguientes estudios realizados en nuestro ámbito. Recientemente Díaz Gómez et. al expone en su estudio "Análisis de las intervenciones farmacéuticas realizadas en el área de pacientes externos", hecho en la UPE, en 2013, que encontraron 231 PRM sobre 184 pacientes, de los que el 11,2% acabaron en un resultado negativo asociado a la medicación, como

por ejemplo: falta de efectividad dependiente o no de la dosis (inefectividad cuantitativa o no cuantitativa), problemas de salud no tratados o inseguridad por motivo de dosis.

En otro estudio, firmado por Tortajada et. al titulado "Análisis de las intervenciones y seguimiento farmacoterapéutico en el paciente VIH" en 2009, registran 145 intervenciones en 5 meses, la mayor parte de ellas referentes a la falta de adherencia (22%) y abandono de tratamiento (21,4%) con la consiguiente pérdida de efectividad.

Puntos clave del tratamiento, como la adherencia al mismo, mejoran de forma significativa cuando se lleva a cabo un seguimiento farmacoterapéutico en la UPE, como refieren Romero Jiménez et. al en su estudio "Seguimiento farmacoterapéutico a pacientes VIH y adherencia al TARV" de 2009, en el que el grupo en el que se hacía seguimiento mostraba una adherencia al tratamiento del 72% a diferencia del grupo control con un 53%, siendo la diferencia estadísticamente significativa.

b) Relación con otros facultativos:

La comunicación del farmacéutico con el médico prescriptor es con diferencia mucho más fácil en el ámbito hospitalario que en el comunitario, pues en el hospital se comparte un espacio físico de trabajo y existe un conocimiento personal que facilita las relaciones laborales.

De esta forma una vez detectado un PRM que requiera intervención del médico es fácil comunicárselo, obteniendo en la mayoría de los casos la aceptación de la propuesta de resolución (99,6% de aceptación en el estudio de Díaz Gómez et. al y porcentajes similares en otros estudios). En casos como la adherencia, es muy importante que el médico valore ésta en relación a la efectividad mostrada por el tratamiento, ya que puede ocurrir simplemente una falta de la misma derivada de una falta de cumplimiento, que de otra forma podría terminar en un incremento de dosis o cambio a otro medicamento de mayor toxicidad.

Otra de las ventajas de trabajar en el hospital es el acceso a la historia clínica informatizada, que sirve también para dejar reflejadas nuestras intervenciones de forma visible a otros profesionales sanitarios.

La relación del farmacéutico de la UPE con el resto de facultativos del hospital le coloca en un punto clave para colaborar con ellos en la elaboración de protocolos que promuevan el uso racional y eficiente de los medicamentos dispensados en esta unidad y para lograr un máximo nivel de adecuación farmacoterapéutico con atención primaria.

c) Relación con la Dirección del hospital y la Consejería de Sanidad

Por último, es importante hablar sobre la actividad del farmacéutico de la UPE en relación a la dirección del hospital.

Como ya hemos comentado, esta unidad, se ha convertido en los últimos años en la que maneja un mayor consumo de recursos económicos dentro del SF, lo cual la hace estar en permanente seguimiento de los indicadores estipulados por la Consejería de Sanidad.

Como hemos visto, ya desde las primeras normativas sobre la dispensación a pacientes no ingresados era necesario comunicar el consumo de medicamentos de este tipo de pacientes, lo cual cada vez adquiere mayor importancia debido al presupuesto manejado. Describimos en este punto cual es la información que se envía a la Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid durante 2013 (cada año pueden variar parte de los indicadores y la información solicitada por la Consejería):

Informes elaborados por la UPE:

➤ Mensuales

- Seguimiento del número de pacientes atendidos
- Seguimiento de pacientes nuevos

- Seguimiento de las patologías atendidas
- Seguimiento del presupuesto de adquisiciones y consumos de medicamentos dentro de la unidad
- Seguimiento de consumo de medicamentos por servicio clínico

	Pacientes primera dispensación	Pacientes dispensaciones sucesivas
Pacientes SIDA y pacientes VIH+ adultos		
Pacientes SIDA y VIH+ pediátricos		
Pacientes con Fibrosis quística (mucoviscidosis) con cualquier tipo de tratamiento		
Pacientes con neutropenia postquimioterápica en tto.con Factores Estimulantes de Colonias		
Pac.con anemia postquimioterápica en tto con Aranesp.		
Pac.con anemia postquimioterápica en tto con Eritropoyetina.		
Pac. con anemia por insuficiencia renal en tto con Factores Estimulantes de la Eritropoyesis		
Pacientes con Artritis Reumatoide		
Pacientes con Artritis Psoriasica		
Pacientes con Espondilitis Anquilosante		
Pacientes con Psoriasis		
Paciente con Enfermedad de Crohn		
Pac.con Hepatitis C crónica con biterapia (interferon alfa más Ribavirina)		
Pac.con Hepatitis C crónica con triple terapia (inhibidores de proteasa)		
Pac.con hepatitis B		
Pac.con Hipertensión Pulmonar Primaria.		
Pac.con Esclerosis Múltiple recidivante		
Pacientes con Esclerosis Lateral Aminotrófica (ELA)		
Pac. En tratamiento con Hormona del Crecimiento.		
Pac. en tratamiento con Antineoplásicos orales		
Pac. con hemofilia en tratamiento		
Hemofilia A o B moderada o leve		
Hemofilia A o B grave		
Pacientes con Hemoglobinuria en tratamiento con Eculizumab		
Pac. tratados con terapia sustitutiva enzimática		
Pac. con enfermedad de Gaucher		
Pac. con enfermedad de Fabry		
Pac. con enfermedad de Hunter		
Pac. con enfermedad de Pompe		
Otros pacientes externos en tratamiento. (3)		
(3) Estupefacientes + Fórmulas magistrales + Medicamentos extranjeros + Fuera de Indicación + Omalizumab		

Ilustración 27. Información mensual con número de pacientes nuevos y sucesivos atendidos en la UPE

➤ Trimestrales

- Indicadores del Contrato de Gestión con objetivos definidos anualmente

Indicador	Objetivo 2013
Nº Paciente medio dispensado adulto VIH en tratamiento con antiretrovirales	
Coste tratamiento por paciente adulto VIH	
Nº Paciente medio dispensado pediátrico (< 15 años) VIH en tratamiento con AR	
Coste tratamiento por paciente pediátrico VIH	
% Pacientes con Darunavir/R 600/100 c/12h en TARGA respecto al total	
% pacientes adultos tratados y con carga viral indetectable* (semestral)	
Nº Paciente medio dispensado con hepatitis C crónica en tto. con Interferón y Ribavirina	
Coste tratamiento por paciente HC (biterapia)	
Nº Paciente medio dispensado con Hepatitis C Crónica en tto. con Triple Terapia - Monoinfectados	
Coste tratamiento por paciente Hepatitis Crónica C en tto. con Triple Terapia - Monoinfectados	
Nº Paciente medio dispensado con Hepatitis C Crónica en tto. con Triple Terapia - Coinfectados VIH/VHC y Trasplantados hepáticos	
Coste tratamiento por paciente Hepatitis Crónica C en tto. con Triple Terapia - Coinfectados VIH/VHC y Trasplantados hepáticos	
Nº pacientes distintos en tto. con triple terapia con grado de fibrosis ≤F2	
Nº pacientes distintos en tto. con triple terapia con grado de fibrosis F3-F4	
Nº Paciente medio dispensado con hepatitis B en tratamiento	
Coste tratamiento por paciente HB	
% Pacientes con Entecavir respecto al total	
Nº Paciente medio dispensado con esclerosis múltiple en tratamiento	
Coste tratamiento por paciente EM-EXT	
Nº Paciente medio dispensado HD con esclerosis múltiple en tratamiento	
Coste tratamiento por paciente EM-HD	
Nº Paciente medio dispensado en menores con hormona de crecimiento	
Coste tratamiento por paciente HCl	
Nº Paciente medio dispensado en adultos con hormona de crecimiento	
Coste tratamiento por paciente HCA	
Nº Paciente medio dispensado con Hipertensión Pulmonar en tratamiento no parenteral	
Coste tratamiento por paciente Hipertensión Pulmonar no parenteral	
Nº Paciente medio dispensado con Hipertensión Pulmonar en tratamiento parenteral	
Coste tratamiento por paciente Hipertensión Pulmonar parenteral	
Nº Paciente medio dispensado en tratamiento con biológicos en artropatías	
Coste tratamiento biológico por paciente en artropatías	
% de paciente-medio dispensada pediátrico en artropatías	
% pacientes con A. reumatoide con intensificación de dosis de infliximab**	
Nº Paciente medio dispensado en tratamiento con biológicos en psoriasis y artr. psoriásica	
Coste tratamiento por paciente psoriasis y artr. Psoriásica	
Nº Paciente medio dispensado en tratamiento con biológicos en EII	
Coste tratamiento por paciente EII	
Número de pacientes (diferentes) con Degeneración macular en tratamiento	
Coste tratamiento por paciente con Degeneración macular	
Nº Paciente medio dispensado en tratamiento con FEE	
Coste tratamiento por paciente con FEE	
Nº Paciente promedio SIAE en hemodiálisis y CAPD	
Coste en FEE por paciente SIAE	
Nº Paciente promedio SIAE en hemodiálisis y CAPD en centros concertados	
Coste en FEE por paciente SIAE	
Nº paciente nuevo en tratamiento con FEE SIAE	
Coste en FEE por promedio paciente nuevo SIAE año 2013	
Nº Pacientes dispensados en tratamiento con FEC	
Coste tratamiento por paciente con FEC	
Ratio adq precio contable/precio PVL IVA	
% Consumo pacientes ingresados	
% Consumo pacientes ambulantes	
% Consumo pacientes externos	
Enfermedades Raras con Coste del tratamiento previsible > 100.000 € paciente-año (desglosar por diagnóstico de cada EERR)	
Nº Paciente medio dispensado por HPN	
Coste tratamiento por paciente para HPN	
Nº Paciente medio dispensado por enfermedad de Fabry	
Coste tratamiento por paciente para enfermedad de Fabry	

Ilustración 28 . Indicadores trimestrales con objetivos marcados por la Consejería de Sanidad

Es de señalar el campo destinado al porcentaje de consumo en medicamentos en pacientes ingresados, externos y ambulantes, que en nuestro hospital fue de 22,1%, 52,2% y 25,7% respectivamente (datos de 2013).

4.1.2 Programas de dispensación en la UPE

PROGRAMAS DE DISPENSACIÓN A PACIENTES EXTERNOS	
Esclerosis Múltiple	Virus Inmunodeficiencia Humana
Espondilitis Anquilosante	Darbepoetina post quimioterapia
Estupefacientes	Darbepoetina en Insuficiencia Renal
Factores estimulantes de colonias	Artritis Psoriásica
Fibrosis quística	Artritis Reumatoide
Fórmulas Magistrales	Colitis Ulcerosa
Hipertensión Pulmonar	Hepatitis C
Hormona de Crecimiento	Hepatitis C Triple terapia
Psoriasis Severa	Hepatitis B
Omalizumab. Asma	Enfermedad de Crohn
Fuera de Indicación	Enfermedad de Gaucher
Salud Mental No Asegurado	Eritropoyetina post quimioterapia
Medicación intravenosa Área 6	Eritropoyetina en insuficiencia renal
Antineoplásicos Orales	Esclerosis lateral amiotrófica

Tabla 2. Programas de dispensación en la Unidad de Pacientes Externos en el Hospital

Universitario Puerta de Hierro Majadahonda

4.1.3 Evolución de la actividad en la UPE

Desde el año 2000, la actividad ha crecido de modo imparable y continuo, como se ve en el siguiente gráfico, en el que se refleja el consumo de medicamentos de pacientes ingresados respecto al de pacientes externos:

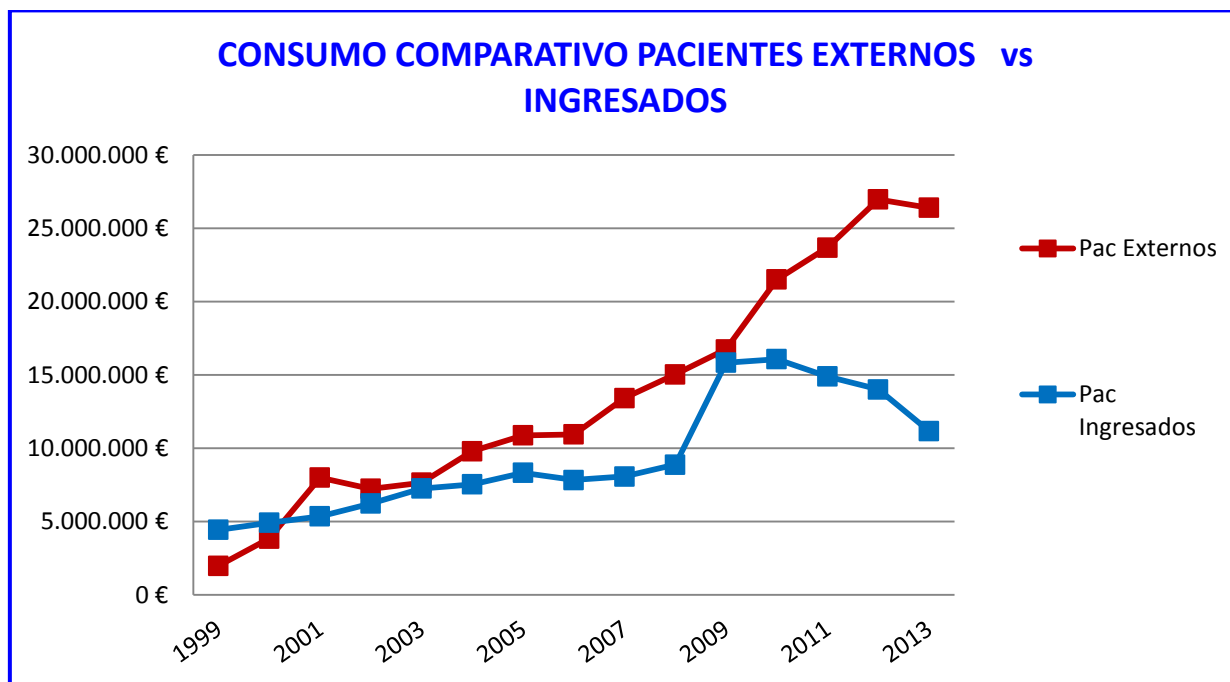


Gráfico 1. Evolución del consumo de medicamentos en pacientes externos vs pacientes ingresados

En este gráfico vemos la tendencia del consumo de pacientes externos frente a los pacientes ingresados de los últimos quince años. El consumo de pacientes externos comienza estando por debajo de los pacientes ingresados pero pronto lo supera y sigue por encima desde entonces.

El año 2009 fue el primero de la nueva sede del hospital en Majadahonda, lo que supuso un incremento notable del consumo en pacientes ingresados debido a un aumento en el número de botiquines y unidades de consumo del nuevo hospital. A partir de ese momento el consumo de los pacientes ingresados ha ido disminuyendo y sobre todo en el último año en que

también ha disminuido el consumo de pacientes externos debido a un esfuerzo conjunto de todo el hospital por reducir costes.

En la siguiente gráfica vemos en qué manera ha contribuido el consumo de los pacientes externos al consumo total en los últimos diez años.

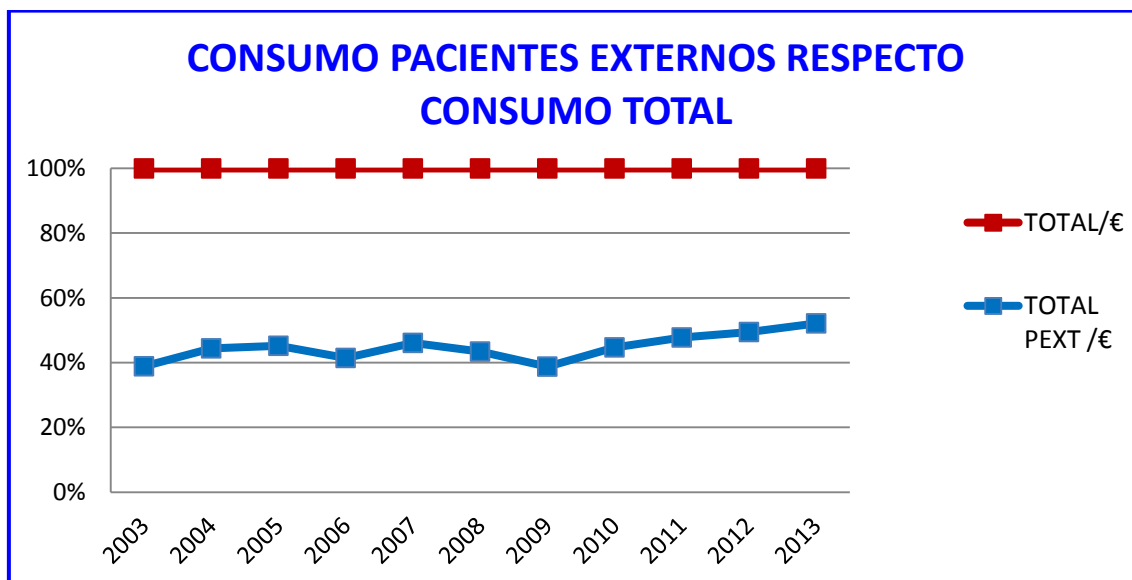


Gráfico 2. Contribución del gasto de externos al resto del consumo

La contribución al consumo total, está por encima del 40%, y lleva una tendencia al alza desde 2009. En estos momentos, durante 2013, el consumo de los pacientes externos supone más del doble del consumo en pacientes ingresados y supera la suma del consumo de ingresados y ambulantes, representando un 52% del consumo total.

El número de pacientes atendidos en la UPE se ha multiplicado por cinco desde entonces:

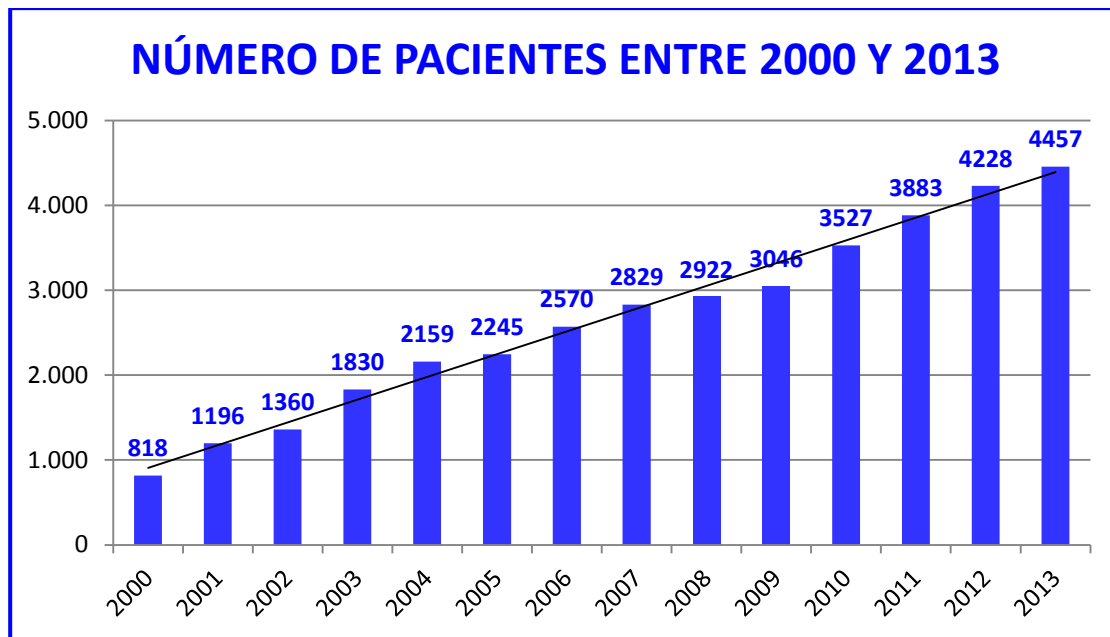


Gráfico 3. Evolución del número de pacientes externos atendidos en la UPE

Aunque la tendencia general es de incremento, la subida del programa de antineoplásicos orales está por encima de la media de todos los programas de dispensación. En datos numéricos, la subida de todos los programas está en un 175%, mientras que los ANEOs han subido un 368%.

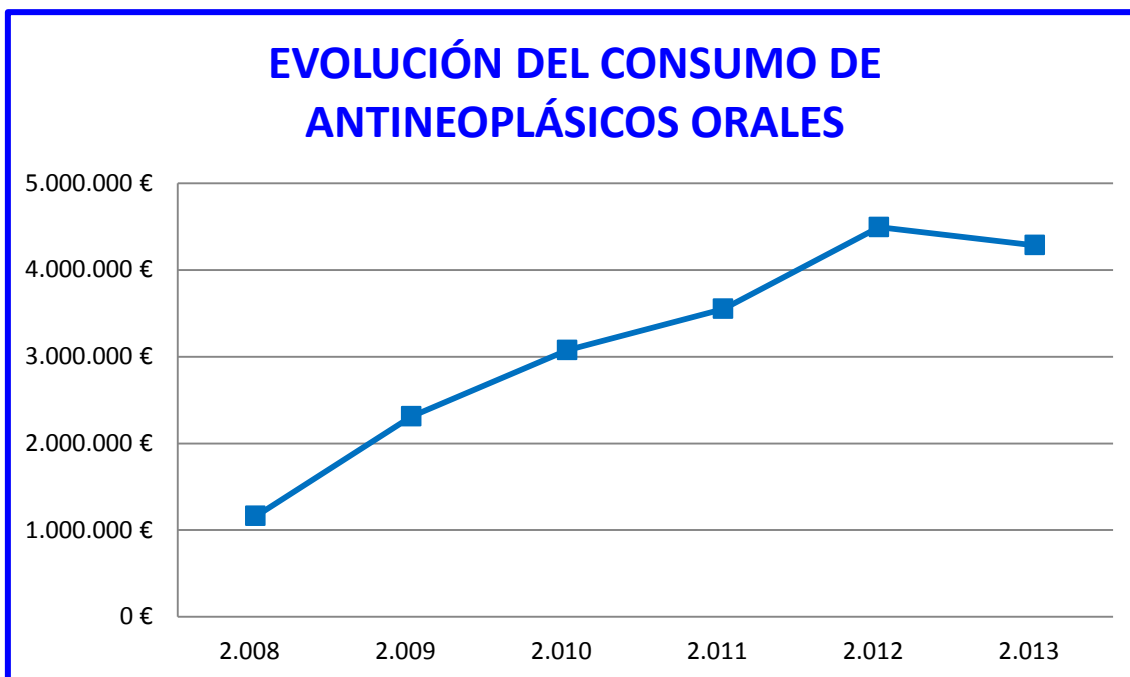


Gráfico 4. Evolución en el consumo del programa Antineoplásicos Orales

Todos los hospitales en mayor o menor medida han experimentado dicha evolución. En este sentido, dos de los hospitales más significativos de nuestro país como el Hospital Gregorio Marañón de Madrid (Herranz & Escudero, 2012) y Hospital de Valme de Sevilla (Jimenez Galán , 2012) muestran datos similares respecto al incremento de consumo y actividad de los pacientes externos, el primero ha experimentado un aumento del 55% en número de pacientes atendidos entre 2006 y 2011, parecido a nuestro hospital, con el que comparte Comunidad Autónoma y por tanto misma normativa, que ha experimentado un aumento del 51% en el mismo periodo de tiempo. El Hospital de Valme ha experimentado un aumento del 114%, esta diferencia quizá se pueda explicar por la diferente normativa aplicada en Andalucía y Madrid, pues en la primera existen un mayor número de medicamentos que se dispensan en la FH y el mayor incremento se registra justo después de la entrada en vigor de la Resolución 0403/2010 citada anteriormente.

CAPÍTULO 5

Programa de dispensación: Antineoplásicos Orales. Inhibidores de Tirosina Quinasa.

La farmacoterapia empleada en el área oncológica ha experimentado un gran cambio en los últimos años, pues aparte del avance en eficacia y seguridad, ha habido una transformación en la manera de utilizar los medicamentos antineoplásicos, pasando en muchos casos de la tradicional vía intravenosa a la vía oral.

Numerosas moléculas desarrolladas y comercializadas en terapia oncológica en los últimos quince años se administran por vía oral, y teniendo en cuenta que aproximadamente el 25% de las moléculas en proceso de investigación lo están siendo en formulaciones orales (Khandelwal, et al., 2011), nos encontramos ante un nuevo enfoque en la utilización de los antineoplásicos.

5.1 Ventajas y desventajas de la quimioterapia oral

El uso de la vía oral puede inducir al paciente a pensar que estos medicamentos no conllevan demasiados riesgos, o no tantos como la tradicional quimioterapia intravenosa, pero nada más lejos de la realidad: son fármacos que están registrados en la lista de medicamentos de alto riesgo de instituciones como el ISMP (Institute for Safe Medication Practices) y considerados como peligrosos por el NIOSH (National Institute for Occupational Safety and Health) (Reeves, et al., 2013), a pesar de ello para los pacientes aportan numerosas ventajas (Gilbar & Carrington, 2005):

- La más evidente es la facilidad de administración, pues se evitan todos los riesgos de la vía intravenosa, como las infecciones, aparte de la ansiedad e incomodidad que puede provocar esta vía.

- Mejora de la calidad de vida, pues se evitan acudir a diario a los hospitales de día o incluso ingresar una noche para ciclos largos. También puede ser ventajoso para pacientes que no resistan ciclos demasiado agresivos o pacientes ancianos.
- Ofrece a los pacientes un mayor control sobre sus vidas y actividades sociales.
- En determinados casos, al poder tomar la medicación oral durante meses incluso años (inviabile situación para la vía intravenosa) se puede controlar la enfermedad mediante exposición continua al fármaco.
- En cuanto a los costes, como punto positivo, se produce un ahorro en sistemas de infusión, personal de enfermería, hospitalizaciones, sueros...etc. Aunque en contrapartida, se puede dar la situación de llegar a plantear el pago de los medicamentos a los pacientes, o al menos un del mismo, como ya se ha intentado hacer mediante el copago hospitalario en España, de momento sin éxito.

Frente a estas ventajas también existen riesgos, como ya hemos comentado:

- Uno de los más importantes es que al no tener la necesidad de acudir con la frecuencia que impone un ciclo intravenoso al hospital, el paciente pierde contacto con los profesionales especializados en su patología y sus medicamentos.
- La adherencia como hemos comentado es un punto importante a tener en cuenta en las terapias orales, que puede verse influida por numerosos factores: falta de supervisión por profesionales especializados, inadecuado soporte familiar, adolescencia, y tratamientos crónicos, entre otros.
- Variabilidad en la biodisponibilidad de las formas orales, teniendo en cuenta que en la mayoría de las ocasiones estos fármacos son de estrecho margen terapéutico y se administran a dosis máximas

toleradas. La variabilidad en el efecto de primer paso hepático, por ejemplo, puede ser un factor importante en la exposición al fármaco.

- La terapia oral exige una selección adecuada de los pacientes candidatos a ella, evitando así los que no ofrezcan cierta fiabilidad en la toma correcta de la medicación, los que padezcan alteraciones del tubo digestivo, como obstrucciones o trastornos de la motilidad que impidan una correcta absorción o también los que presenten mucositis severa de la mucosa orofaríngea que les impida tragar con facilidad. Tampoco se debería aplicar a aquellos con depresión o demencia o simple ausencia de motivación.

Un punto de gran importancia a tener en cuenta en las terapias orales es el grado de adherencia. Se podría pensar que dada la gravedad de la enfermedad, los pacientes con cáncer muestran una alta adherencia a la medicación, aunque los datos reales muestran que sus datos de adherencia son similares a los que se muestran en los pacientes con otras enfermedades que requieren medicación de uso crónico (Gater, et al., 2012). Así mismo, los pacientes con diagnóstico reciente muestran mayores tasas de adherencia, pero ésta va disminuyendo a lo largo del tiempo.

Pero, ¿Por qué es tan importante mantener una adherencia adecuada a lo largo de todo el tratamiento? Para responder a esta pregunta podemos fijarnos en el caso de imatinib. Como veremos más adelante la manera de analizar la respuesta de la leucemia mieloide crónica (LMC) al tratamiento con este fármaco es comprobar la respuesta citogenética y la respuesta molecular, y se ha podido comprobar que ambas mejoran cuando existe buena adherencia al tratamiento, lo cual tiene su repercusión en un aumento de la supervivencia global y libre de eventos.

También se ha comprobado que los pacientes con menor adherencia consumen mayores recursos sanitarios en términos de estancias hospitalarias o visitas al servicio de urgencias. (Gater, et al., 2012)

De igual forma ocurre en otras terapias, como en el VIH, en que la medicación actual consigue de forma eficaz suprimir la carga viral si se toma adecuadamente.

Existen varias formas de mejorar la adherencia, en las que se puede involucrar al farmacéutico de hospital así como otros miembros del equipo multidisciplinar: un manejo adecuado de los efectos adversos de la terapia, mejora de la comunicación entre el paciente y el equipo clínico, simplificación de los regímenes de comprimidos, educación al paciente respecto a su tratamiento junto con un seguimiento intensivo del mismo. (Blay & Rutkowski, 2014).

Respecto a la seguridad de estos medicamentos, al igual que en el resto de las medicaciones tanto intravenosas como orales, están sujetos a posibles PRMs, muchos de los cuales aparecen en el momento de la prescripción y de la toma de la medicación.

Las prescripciones de la terapia antineoplásica intravenosa son validadas todas por el farmacéutico especialista, eliminando o disminuyendo en gran medida los posibles errores de prescripción. Los antineoplásicos orales no pueden eludir este punto que de forma tan importante contribuye a la seguridad de los pacientes. Además, todos los profesionales que entran en el proceso de prescripción, validación, dispensación y otros puntos del circuito han de estar adecuadamente formados en el manejo de estos medicamentos (Goodin, et al., 2011).

5.2 Estudios sobre consumo de antineoplásicos orales en hospitales españoles

Después de conocer los posibles problemas que puede presentar este tipo de medicación es claro que necesitan un seguimiento estrecho que garantice una mayor eficacia y seguridad en su uso. Primero fueron las Comunidades Autónomas y luego el Ministerio, quienes decidieron que este seguimiento debía hacerse en los SFH a través de sus UPEs, donde un farmacéutico especialista puede intervenir de forma positiva con los pacientes, reforzando las ventajas y minimizando los inconvenientes que conllevan estas terapias

Desde entonces, el consumo hospitalario se ha visto incrementado de forma notable, pues lo cierto es que no sólo los antineoplásicos de diagnóstico hospitalario (L01XE y otros) se dispensan ahora a través de las UPEs, si no también medicamentos con designación DH no antineoplásicos, como hemos visto en las resoluciones emitidas por la Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid.

A pesar de esta realidad existen pocos trabajos publicados sobre el tema del consumo, pero si comunicaciones a congresos. Uno de ellos es el llevado a cabo en el Hospital de Móstoles en 2009 titulado Análisis del perfil de prescripción y seguridad de los antineoplásicos orales, centrado en analizar el impacto de la Resolución 213/08 de la Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid, comentada anteriormente. En este trabajo describen los servicios más implicados en la prescripción de estos medicamentos, el primero, Oncología Médica (73%), seguido de Hematología (23%) y Digestivo (3%), y los fármacos más prescritos por orden decreciente erlotinib (25%), imatinib (25%), sorafenib (23%), temozolomida (13%), sunitinib (12%) y lenalidomida (2%). En el análisis por diagnósticos el primero es LMC (19,5%), seguido de CPNM (18%), CCR (16,7%), glioblastoma (16,7%), hepatocarcinoma (12,5%), GIST (9,7%), mieloma múltiple (4,2%) y el último en cáncer de páncreas (2,8%). (Moriel S., et al., 2009)

También sobre el impacto de esta resolución encontramos un trabajo realizado en el SFH del Hospital Clínico San Carlos de Madrid. En este trabajo, con datos de 6 meses entre junio y diciembre de 2008, encuentran que el consumo del programa de dispensación de antineoplásicos orales fue de un 8,8% respecto al total de los pacientes externos y los ITK más consumidos son imatinib (39%), erlotinib (17%), sorafenib (12%) y sunitinib (10%). También refleja un aumento del número de pacientes del 4,1% respecto a las mismas fechas en el año anterior. (Rodríguez , et al., 2009)

En otras Comunidades Autónomas también se han publicado normativas paralelas a las de la Comunidad de Madrid, como la Instrucción 5/2008 del Servicio Murciano de Salud, y en base a esta se llevó a cabo un trabajo en hospitales de Murcia con datos de 2009 a 2012. En todos los años figura como el primero en consumos el imatinib. En cuanto a coste por paciente se refleja nilotinib en primer lugar, con una media de 28.734 € anuales, seguido de imatinib con una media de 22.695 € por paciente y año y dasatinib con 19.821 € por paciente y año. (Manresa, et al., 2013).

En Andalucía la Resolución 0403/10 incluye además de antineoplásicos otros grupos terapéuticos como los tratamientos hormonales para tratar la infertilidad. En un estudio llevado a cabo en el Hospital de Nuestra Señora de Valme en 2011 refleja como ITK con mayor número de pacientes el erlotinib con 21 pacientes, seguido de imatinib con 19, sunitinib con 16, sorafenib con 11, lapatinib con 10, gefitinib con 4 y pazopanib con 2 pacientes. Como resultado también exponen un aumento importante de la carga asistencial y del gasto, así mismo plantean como ahorro la dispensación de la medicación exacta en dosis unitarias y la gestión de las devoluciones de la medicación sobrante. (Borrego, et al., 2012)

En el Hospital Puerta del Mar de Cádiz se plantean como ahorro la gestión realizada por el SF a través de la compra de los medicamentos al precio de venta laboratorio (PVL) en lugar de precio venta al público (PVP) y la dispensación de medicación en dosis unitaria y cantidad exacta mediante el

emblistado de comprimidos, para la posible devolución y reutilización de medicación sobrante. De esta manera hallan un ahorro del 23% (871.102 €) durante 2011 y 2012 respecto al periodo anterior (2009 y 2010) atribuido a la gestión por parte de los SFH. (Obel, et al., 2013)

De la misma forma el Hospital San Jorge de Huesca analizó la repercusión económica y asistencial de la dispensación de los tratamientos oncológicos orales en los SFH en base a las instrucciones publicadas en 2010 en Aragón. Señalan como coste total de las dispensaciones de los medicamentos implicados, desde 2010 a 2103, (aprepitant, temozolomida, fludarabina, capecitabina, tegafur, etopósido, sorafenib, sunitinib, dasatinib, lapatinib, nilotinib, imatinib, erlotinib, gefitinib, estramustina, lenalidomida y deferasirox) en un 15,5% del gasto total de la UPE, siendo imatinib por si solo responsable de un 32,2% del total de los anteriores.

También exponen el ahorro que supone la dispensación en los SFH, pues su dispensación en las OF hubiera sido, en coste, un 11,8% mayor. (Serrano V., et al., 2013)

El Hospital Santos Reyes de Burgos, en un estudio parecido, en el que analizaban ITK (imatinib, erlotinib, dasatinib, nilotinib, gefitinib, sorafenib y lapatinib) además de otros antineoplásicos orales, en un estudio de tres meses obtuvieron datos sobre ahorro por dispensación hospitalaria de 17.910 € sobre un total de coste, si se hubieran dispensado en OF, de 85.856 €. Así mismo, la gestión de las devoluciones al SFH generó un ahorro de 3.914 € al sistema. (Rebollo, et al., 2013).

Otro hospital con resultados en este sentido es el Hospital El Bierzo en León, que analizaba los mismos medicamentos que el estudio anterior entre abril de 2012 y marzo de 2013. En este intervalo llevaron a cabo un total de 2.136 dispensaciones, con un coste que supone el 23% del gasto total de la UPE y un aumento del gasto de un 17% respecto al año anterior. De todos los ITK, imatinib fue el que más dispensaciones tuvo (12%), seguido de erlotinib (5%). (Vazquez, et al., 2013)

En el Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia, analizaron el impacto económico que suponía el cambio de ámbito de dispensación de los medicamentos tratados en la resolución de la Agencia Valenciana de Salud que entró en vigor en enero de 2010. El coste total encontrado en este trabajo determina que las dispensaciones de antineoplásicos orales supusieron un 9,5% del gasto total de la UPE, siendo imatinib responsable del 27,8% de las mismas y además con un coste por paciente 2,12 veces superior respecto al coste medio por paciente con terapia antineoplásica oral. (Reig, et al., 2012).

5.3 Programa de dispensación de Antineoplásicos Orales en el HUPH. Inhibidores de Tirosina Quinasa

Una vez comentados los estudios sobre consumo de antineoplásicos en otros hospitales, vamos a estudiar la situación en nuestro hospital.

A través de este programa de dispensación, se facilitan al paciente todos los Antineoplásicos Orales incluidos en las Resoluciones 213/08, 869/08, 288/09, 210/10 y 1050/10 emitidas por la Comunidad de Madrid y corroborados por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad a través de su DGCBS del SNS y Farmacia y que están incluidos en la Guía Farmacoterapéutica del HUPH.

Estos antineoplásicos están integrados en su mayor parte por el grupo L01XE: Inhibidores directos de proteína quinasa, del código ATC o Sistema de Clasificación Anatómica, Terapéutica, Química (ATC, Anatomical, Therapeutic, Chemical classification system) al que pertenecen los inhibidores de tirosina quinasa que estudiamos en este trabajo: imatinib, erlotinib, sorafenib, sunitinib, dasatinib, nilotinib, lapatinib, gefitinib, pazopanib y crizotinib, comercializados en España con anterioridad a fin de 2013 y utilizados en nuestro hospital.

Los inhibidores de tirosina quinasa orales se pueden ver en la siguiente tabla, ordenados por fecha de autorización en la AEMPS:

PRINCIPIO ACTIVO	NOMBRE COMERCIAL	FECHA DE AUTORIZACIÓN AEMPS	PRINCIPIO ACTIVO	NOMBRE COMERCIAL	FECHA DE AUTORIZACIÓN AEMPS
Imatinib	Glivec®	noviembre 2001	Lapatinib	Tyverb®	junio 2008
Erlotinib	Tarceva®	octubre 2005	Gefitinib	Iressa®	julio 2009
Sorafenib	Nexavar®	agosto 2006	Pazopanib	Votrient®	julio 2010
Sunitinib	Sutent®	agosto 2006	Vandetanib	Caprelsa®	marzo 2012
Dasatinib	Sprycel®	noviembre 2006	Crizotinib	Xalkori®	noviembre 2012
Nilotinib	Tasigna®	diciembre 2007			

Tabla 3. Inhibidores de tirosina quinasa comercializados en España a fecha diciembre de 2013

También tenemos medicamentos de este grupo con fecha de autorización en la AEMPS pero que a fecha de 31 diciembre de 2013 aún no están comercializados en nuestro país:

PRINCIPIO ACTIVO	NOMBRE COMERCIAL	FECHA DE AUTORIZACIÓN
Axitinib	Inlyta®	octubre 2012
Ruxolitinib	Jakavi®	noviembre 2012
Bosutinib	Bosulif®	abril 2013
Ponatanib	Iclusig®	septiembre 2013
Regorafenib	Stivarga®	septiembre 2013
Afatinib	Giotrif®	octubre 2013

Tabla 4. Inhibidores de tirosina quinasa aún no comercializados en España

Axitinib y afatinib se han ido comercializando a lo largo de 2014 en nuestro país y ruxolitinib en 2015.

La mayoría de los comercializados en España se han ido introduciendo en la Guía Farmacoterapéutica del hospital a petición de los clínicos. Una vez evaluados y aprobados en la Comisión de Farmacia y Terapéutica se introducen en la Guía Farmacoterapéutica del hospital, siguiendo el cronograma que vemos a continuación:

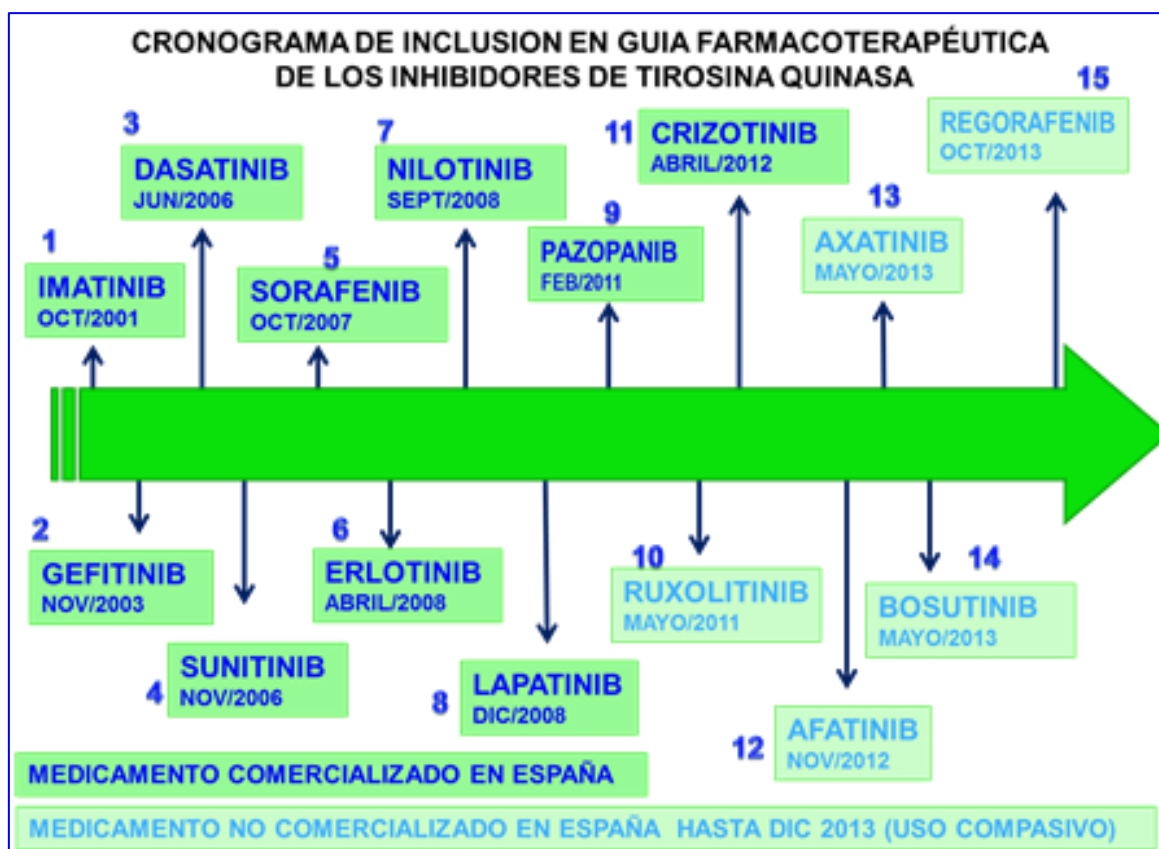


Tabla 5. Cronograma de introducción en Guía Farmacoterapéutica de los medicamentos inhibidores de tirosina quinasa

Los más recientes, que aparecen en color más claro, se están usando en nuestro hospital amparados por el Real Decreto 1015/2009 de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales, pues este grupo de medicamentos se presta con facilidad a ser usado en condiciones diferentes a las autorizadas, en tumores que no han respondido a las primeras líneas de tratamiento o para los que no existe un tratamiento autorizado

Las situaciones especiales que refiere este real decreto son tres:

1. Uso compasivo de medicamentos en investigación: utilización de un medicamento antes de su autorización en España en pacientes que padecen

una enfermedad crónica o gravemente debilitante o que se considera pone en peligro su vida y que no pueden ser tratados satisfactoriamente con un medicamento autorizado. El medicamento de que se trate deberá estar sujeto a una solicitud de autorización de comercialización, o bien deberá estar siendo sometido a ensayos clínicos.

2. Uso de medicamentos en condiciones diferentes de las autorizadas: el uso de medicamentos en condiciones distintas de las incluidas en la Ficha Técnica autorizada.

3. Acceso a medicamentos no autorizados en España: utilización de medicamentos autorizados en otros países pero no autorizados en España, cuando no cumplan con la definición de uso compasivo de medicamentos en investigación.

Muchas de las situaciones en que se utilizan los medicamentos objeto de este estudio se prestan con frecuencia a cualquiera de las tres situaciones anteriores, sobre todo el uso en condiciones diferentes a las autorizadas, que veremos después para cada medicamento.

A través del programa de Antineoplásicos Orales también se dispensan otros antineoplásicos orales que no son inhibidores de tirosina quinasa y que no se van a estudiar en este momento:

RESTO DE ANTINEOPLÁSICOS ORALES DISPENSADOS EN NUESTRO HOSPITAL	
Abiraterona (L02BX)	Procarbazona (L01XB)
Bexarotene (L01XX)	Talidomida (L04AX)
Capecitabina (L01BC)	Temozolomida (L01AX)
Etopósido (L01CB)	Vinorelbina (L01CA)
Lenalidomida (L04AX)	Everólimus (L01XE)

Tabla 6. Resto de antineoplásicos dispensados a través del Programa de Antineoplásicos Orales

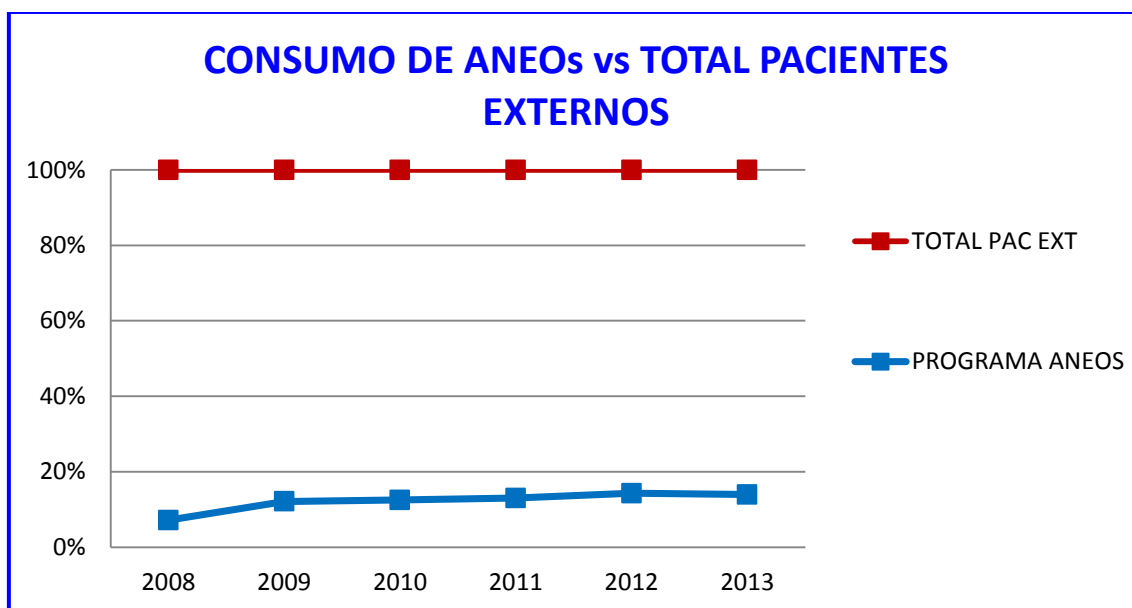


Gráfico 5. Consumo de ANEOs vs total de Pacientes Externos

Desde 2008, el porcentaje de consumo de ANEOs respecto al total de pacientes externos ha variado entre el 11% inicial con ligera tendencia al alza hasta 2012 y leve disminución en 2013 que llega a un 16,2% (Gráfico 5).

Así mismo, podemos ver lo que supone el consumo de ITK respecto al total de ANEOs, en la siguiente gráfica:

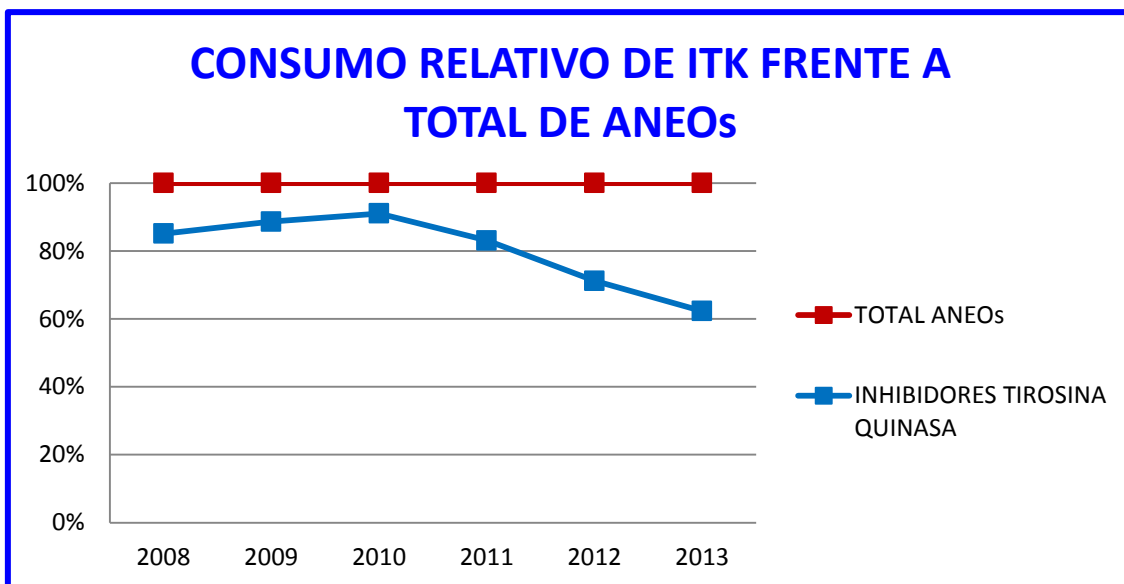


Gráfico 6. Consumo relativo de ITK frente al total de ANEOs

Hasta 2011 la práctica totalidad de ANEOs consumidos eran ITK, pero a partir de este año la proporción va descendiendo hasta 2013 en que se reduce a poco más del 60% respecto al resto de ANEOs, debido a la introducción de nuevos antineoplásicos orales que no pertenecen al grupo de estudio (Tabla 6).

Al mismo tiempo vemos que el consumo de antineoplásicos orales ha ido subiendo ligeramente respecto al consumo de antineoplásicos totales administrados en régimen ambulatorio, hasta estabilizarse en desde 2011 (Gráfico 7).

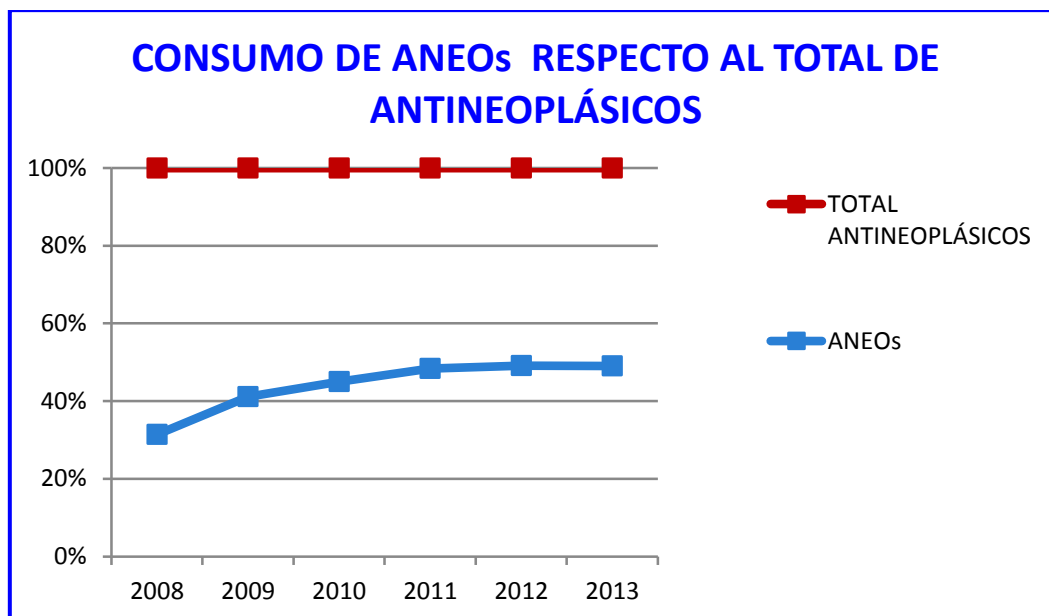


Gráfico 7. Consumo de ANEOs respecto al total de antineoplásicos consumidos en régimen ambulatorio

Pero para hablar de inhibidores de tirosina quinasa, tema de este estudio, es necesario empezar por el cabeza de serie: imatinib, que por sus especiales características marcó un antes y un después en las enfermedades para las que fue desarrollado. Después de revisar el imatinib, pasaremos a aquellos medicamentos que se han ido desarrollando con posterioridad, derivados de su misma estructura química y que ya se hallan comercializados en España. Con ello damos respuesta al punto 5 de los objetivos planteados al principio de este trabajo.

5.4 Desarrollo de Imatinib

El medicamento más importante de este grupo en cuanto al impacto que han supuesto sus resultados en salud, es el imatinib.

Imatinib ha marcado un hito en la historia de los medicamentos utilizados en la terapia contra el cáncer, después de él, se han desarrollado otros muchos con resultados importantes, aunque no tanto como con imatinib.

Su desarrollo, novedoso en su momento, constituye un punto de inflexión en las investigaciones de la terapia frente al cáncer. Hasta la década de los noventa los programas de investigación de este tipo de medicamentos estaban focalizados en mecanismos que interaccionaban con el DNA de las células, el ciclo celular, etc...resultando moléculas con actividad pero con baja especificidad y por tanto con numerosos efectos secundarios.

Según avanzaban los estudios en el desarrollo de esta enfermedad y se descubrían nuevas dianas de ataque, se abrió una nueva puerta en el desarrollo de medicamentos efectivos y más específicos, que generaban por tanto, menor incidencia de efectos adversos.

A finales de los años noventa del siglo XX, Nicholas Lydon, investigador británico doctorado en Bioquímica por la Universidad de Dundee (Escocia) llevó a cabo estudios sobre ciertos tipos de enzimas implicadas en el desarrollo del cáncer en los laboratorios Ciba Giegy (actual Novartis). Junto a Brian J. Druker, oncólogo americano de la Oregon Health & Science University, y Charles L. Sawyers del Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, seleccionaron la Leucemia Mieloide Crónica (LMC) como enfermedad candidata para desarrollar un fármaco que pudiera combatirla. En un principio parecía complicado detener la progresión del cáncer mediante la inhibición de una única enzima ya que en su desarrollo intervienen numerosas vías de transducción de señales, pero en el caso de la LMC, su desarrollo está ligado a una anomalía genética específica, como lo es el cromosoma Philadelphia (Ph).

El cromosoma Ph surge fruto de una translocación, resultante de la yuxtaposición de las secuencias 3' del ADN derivadas del protooncogén Abelson (ABL) localizado en el cromosoma 9, con las secuencias del ADN 5' del gen Breakpoint Cluster Region (BCR) del cromosoma 22. Como consecuencia de ello se forman dos genes híbridos: el BCR-ABL en el cromosoma 22, que es el que recibe el nombre de cromosoma Ph y su recíproco ABL-BCR en el cromosoma 9, este último sin actividad funcional en la enfermedad (Ilustración 29).

El cromosoma Ph es un cromosoma 22 más pequeño que el original a consecuencia del intercambio de material genético con el cromosoma 9, designándose en términos citogenéticos como t (9; 22) (q34; q11).

El punto por donde se rompe el cromosoma 22 para dar lugar al intercambio es altamente específico y únicamente ocurre en una pequeña región dentro del gen BCR denominada M-BCR (major-breakpoint cluster region) mientras que la zona por donde se rompe el cromosoma 9 es más variable.

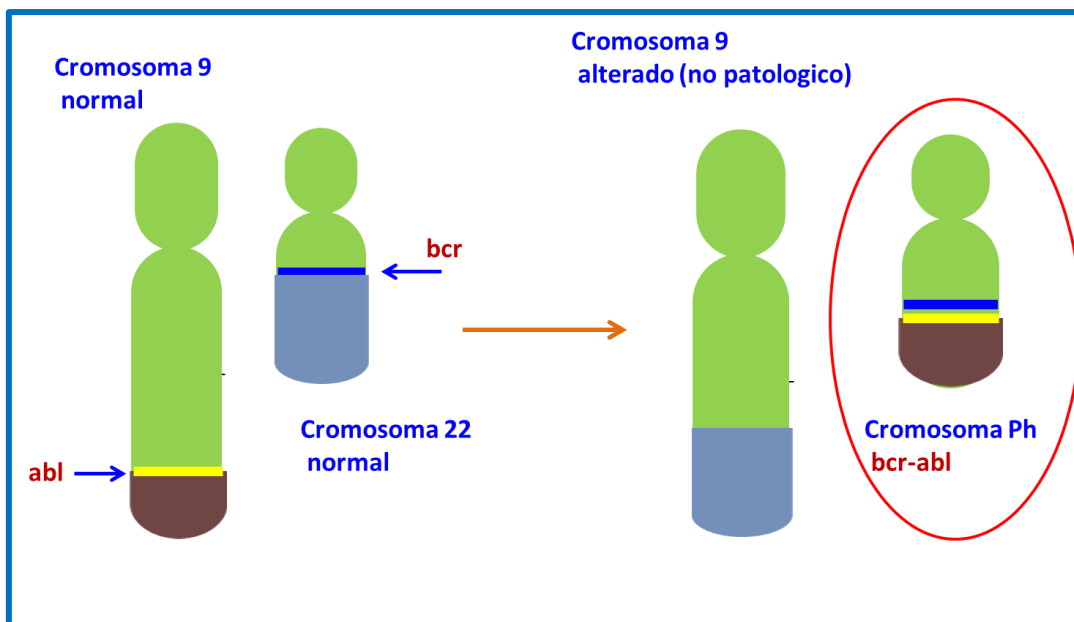


Ilustración 29. Translocación de cromosomas 9 y 22 que da lugar al cromosoma Philadelphia

El ABL, junto al residuo del gen BCR que permanece en el cromosoma 22 conforman el nuevo gen quimérico BCR-ABL, el cual se transcribe en un ARN_m anormal que codifica para una proteína de fusión con actividad tirosina quinasa anómala, pues no responde a una regulación específica permaneciendo activada constantemente. De esta forma se estimula la transducción de señales que son determinantes en la adquisición del fenotipo leucémico caracterizado por la proliferación celular, reducción de la adhesión celular al estroma y disminución de la apoptosis. (Moraleda Jimenez, 2011)

Una vez conocido este entramado molecular, se necesitaba un medicamento capaz de frenar a la enzima tirosina quinasa descontrolada. Comienza aquí el desarrollo racional de un medicamento contra una diana.

Se comenzó identificando un compuesto base que tuviese actividad inhibitoria sobre las enzimas tirosina quinasa y sobre el cual se pudiese trabajar para dotarle de unas características adecuadas para su uso en farmacología humana.

Se eligió un compuesto químico con estructura sencilla de fenilaminopirimidina que mostraba gran actividad inhibitoria de las proteínas quinasas.

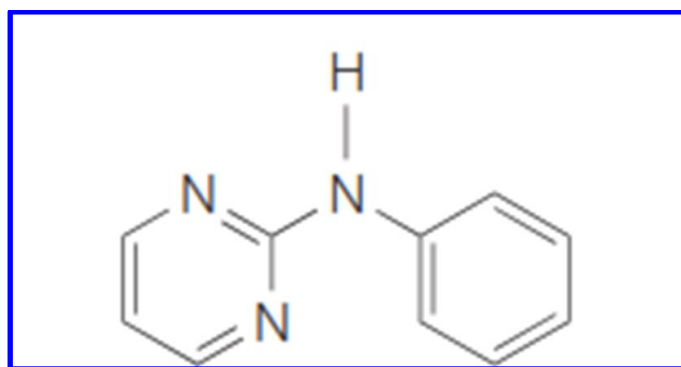


Ilustración 30. Núcleo de la estructura del compuesto original con actividad inhibitoria proteína quinasa. (Capdeville, Buchdunger, Zimmermann, & Matter, 2002).

Sobre esta estructura se fueron haciendo modificaciones químicas:

- La adición de un grupo 3' piridil en la posición 3' de la estructura pirimidínica inicial se tradujo en un aumento de la actividad inhibitoria

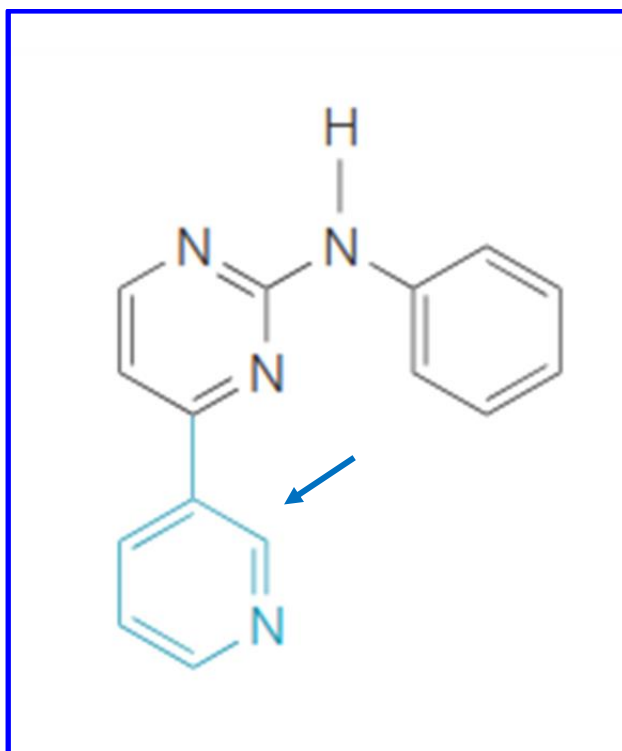


Ilustración 31. Núcleo de la estructura con grupo 3' piridil en posición 3' de la pirimidina

(Capdeville, Buchdunger, Zimmermann, & Matter, 2002).

- Durante el desarrollo se comprobó que la presencia de un grupo amida en el radical fenilo de la estructura original le confería a la molécula actividad inhibitoria concreta sobre las tirosina quinasas, como el grupo BCR-ABL quinasas que nos ocupa.

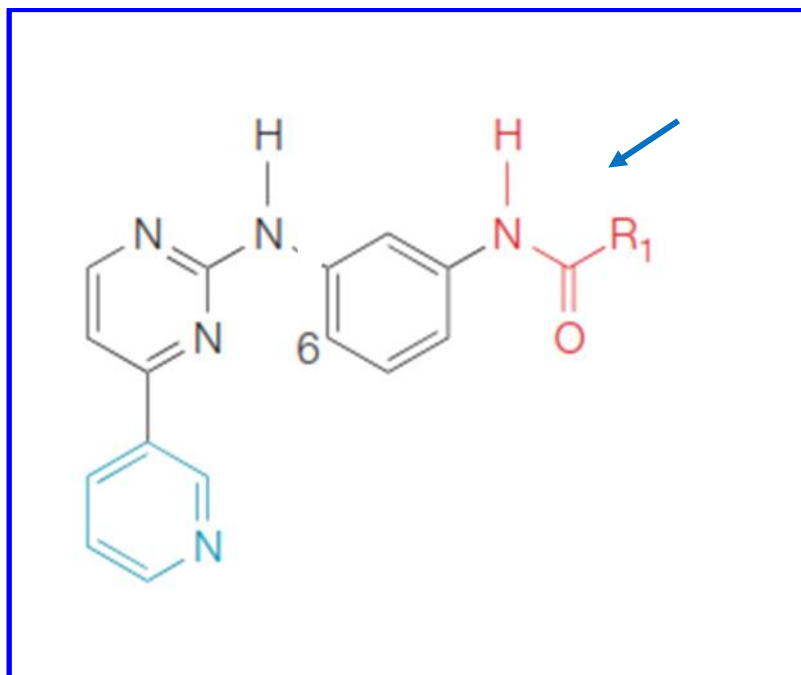


Ilustración 32. Estructura con adición de grupo amida en radical fenilo.

(Capdeville, Buchdunger, Zimmermann, & Matter, 2002).

- Otra de las modificaciones realizadas fue la sustitución de la posición 6 del anillo diamino fenil, viéndose con ello una pérdida total de la actividad inhibitoria sobre proteínas quinasas. A pesar de ello si la sustitución era con un radical metilo, la actividad sobre tirosina quinasa se mantenía e incluso salía reforzada.

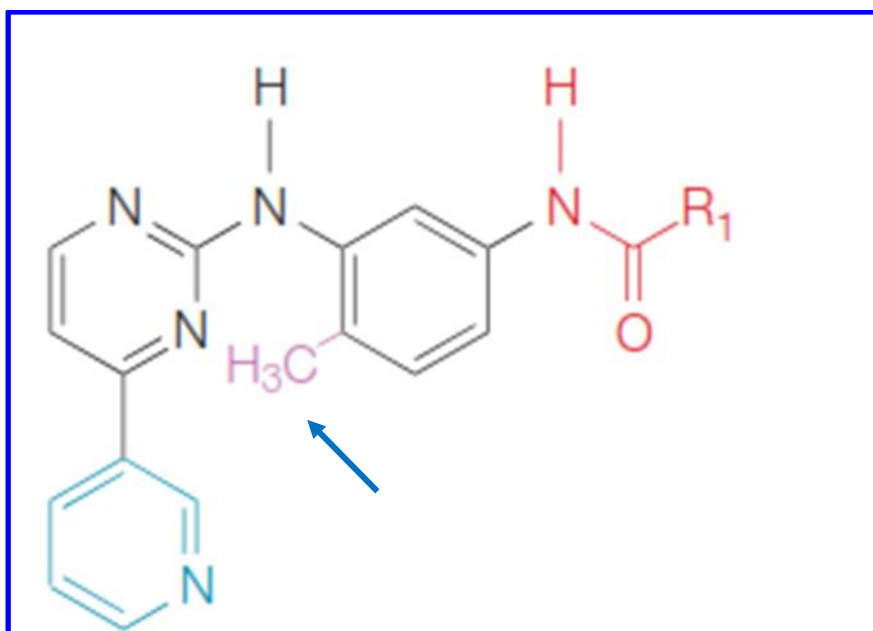


Ilustración 33. Núcleo de la estructura con radical metilo en posición 6 del anillo diamino fenil (Capdeville, Buchdunger, Zimmermann, & Matter, 2002).

- Las primeras moléculas obtenidas de esta serie, con las sustituciones comentadas, mostraban importante actividad inhibitoria de la enzima tirosina quinasa pero no cumplían con un requisito básico para poder ser activas vía oral pues mostraban escasa biodisponibilidad por esta vía y poca solubilidad en agua. Para solucionarlo se pensó en añadir una cadena polar, como la N-metilpiperazina, con un átomo de carbono como espaciador entre el radical fenilo y el átomo de nitrógeno para evitar el potencial mutagénico del anillo de la estructura.

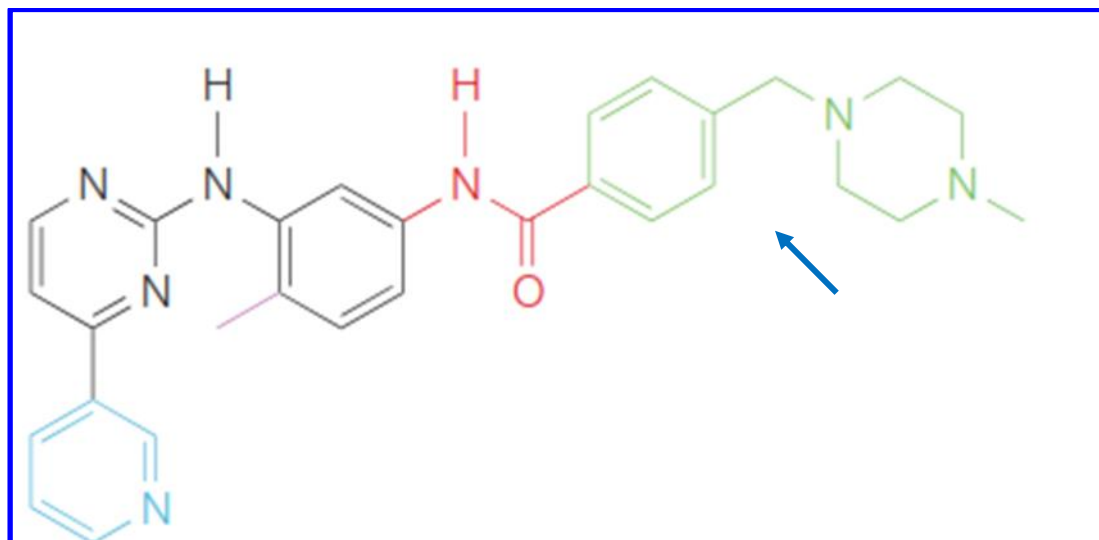


Ilustración 34. Estructura del compuesto original con radical N-metilpiperazina

(Capdeville, Buchdunger, Zimmermann, & Matter, 2002).

Todo este desarrollo dio como resultado un compuesto con características óptimas denominado STI571, que más tarde pasó a llamarse imatinib.

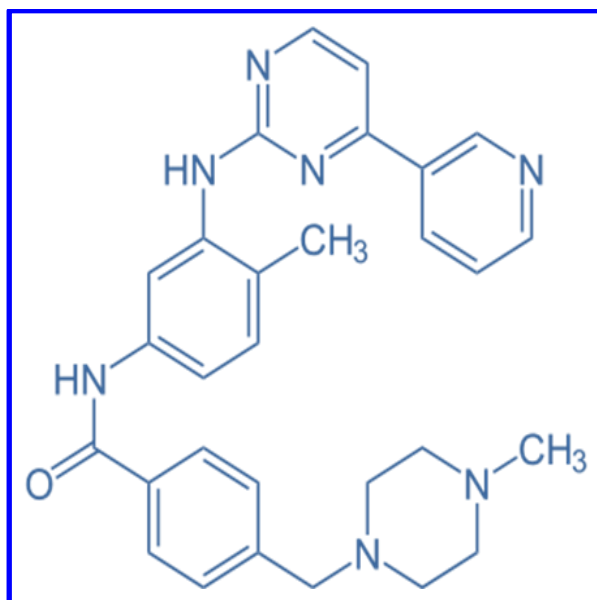


Ilustración 35. Estructura molecular de STI 571 (Imatinib)

La molécula de imatinib conseguida mediante este desarrollo muestra una absorción rápida, alcanzando una C_{max} en 1-2 horas, y una semivida de cerca de 22 horas que permite una única administración diaria. Su biodisponibilidad por vía oral es del 98% y se debe tomar con alimentos para minimizar las molestias gástricas.

En sangre, se une a proteínas plasmáticas, sobre todo albúmina y alfa1 glicoproteína ácida. Se metaboliza en hígado por el citocromo P450 (CYP3A4) y se elimina en su mayor parte por heces y algo menos en orina en forma de metabolitos (75%) e inalterado (25%).

El análisis cristalográfico por rayos X muestra que imatinib se une a la enzima tirosina quinasa de forma muy selectiva mediante un cambio de conformación de la misma. El dominio quinasa de la enzima tiene que plegarse hasta tener una conformación inactiva, que se llama estado cerrado y así se mantiene cuando está unida al imatinib. Además, el grupo N-metilpiperazina que se añadió para favorecer la solubilidad y la biodisponibilidad, también interactúa mediante puentes de hidrógeno con la tirosina quinasa reforzando la unión.

Aunque el desarrollo inicial se hizo para combatir la LMC bloqueando la tirosina quinasa ABL-BCR, estudios posteriores han demostrado que imatinib también es activo bloqueando la actividad de otras enzimas como la c-KIT y PDGF (receptor del factor de crecimiento de plaquetas).

Esta actividad hizo posible que el imatinib se usase en enfermedades en las cuales estas moléculas estuviesen implicadas en el desarrollo de la patología.

La FDA lo aprobó el 10 de mayo de 2001 en segunda línea para LMC en fase acelerada, crisis blástica y fase crónica después del fracaso con interferón alfa. Le siguió la EMA el 7 de noviembre del mismo año.

Al año siguiente fue aprobado en LMC Ph+ en fase crónica (FC) recién diagnosticada, es decir, en primera línea de tratamiento y también en

tumores del estroma gastrointestinal (GIST) c-KIT+ metastático y/o inoperable.

En 2006 recibió la aprobación para el resto de indicaciones en las que actualmente se usa.

Así, el imatinib está indicado en el tratamiento de:

- pacientes adultos y pediátricos con LMC Ph+ (bcr-abl) de diagnóstico reciente para los que no se considera como tratamiento de primera línea el trasplante de médula ósea.
- pacientes adultos y pediátricos con LMC Ph+ en FC tras el fallo del tratamiento con interferón-alfa, o en fase acelerada o crisis blástica.
- pacientes adultos y pediátricos con leucemia linfoblástica aguda cromosoma Philadelphia positivo (LLA Ph+) de diagnóstico reciente, integrado con quimioterapia.
- pacientes adultos con LLA Ph+ refractaria o en recaída, como monoterapia.
- pacientes adultos con síndromes mielodisplásicos/mieloproliferativos (SMD/SMP) asociados con el reordenamiento del gen del receptor del factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGFR).
- pacientes adultos con síndrome hipereosinofílico (SHE) avanzado y/o leucemia eosinofílica crónica (LEC) con reordenación de FIP1L1-PDGFR.
- el tratamiento de pacientes adultos con GIST no resecables y/o metastásicos c-KIT (CD 117) positivos.
- el tratamiento adyuvante de pacientes adultos que presentan un riesgo significativo de recaída después de la resección de GIST c-KIT (CD117) positivo.
- el tratamiento de pacientes adultos con dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) no resecable y pacientes adultos con DFSP recurrente y/o metastásico que no son de elección para cirugía.

5.5 Leucemia Mieloide Crónica

La LMC o leucemia mielógena o granulocítica crónica, se define como una enfermedad neoplásica hematológica maligna clonal de las células troncales pluripotentes encuadrada dentro del grupo de neoplasias mieloproliferativas crónicas según la última clasificación de la OMS de 2008 (Grupo Andaluz de LMC, 2013).

La afectación a la célula germinal pluripotente hematopoyética (UFM-LM), precursora de la series mieloide y linfoide tiene como consecuencia, por tanto, un incremento en la producción de células de ambas líneas. Por un lado la serie mieloide, con granulocitos (neutrófilos, basófilos y eosinófilos), eritrocitos y megacariocitos y por otro lado la serie linfoide (linfocitos B y T).

La LMC es el trastorno mieloproliferativo más común, representando un 15-20% de todos los casos de leucemia. Se ha estimado una incidencia anual de 1-1,5 casos entre 100.000 y una prevalencia alrededor de 1 entre 17.000.

La edad media de aparición es hacia los 50 años, pero puede aparecer en cualquier edad, incluso en la infancia, aunque esto último es raro. Presenta una incidencia anual de un caso por millón de habitantes (Giraldo, et al., 2003).

La LMC fue la primera neoplasia en la que se descubrió una alteración cromosómica característica: el cromosoma Ph, que hemos visto anteriormente.

El nuevo gen quimérico BCR-ABL, del cromosoma Ph transcribe un ARN_m anormal que codifica para una proteína BCR-ABL con actividad tirosina quinasa desregulada, y que está permanentemente activada (Moraleta Jimenez, 2011).

Esta proteína tiene funciones mediadoras en la regulación del ciclo celular que hacen que éste se descontrole dando lugar a un trastorno proliferativo que afecta como hemos comentado a la célula germinal pluripotente hematopoyética.

En la LMC se produce una intensa leucocitosis en la cual aparecen todos los elementos madurativos de la granulopoyesis con inmadurez granulocítica, que se acumulan en el bazo, dando lugar a esplenomegalia, en sangre periférica y otros órganos hematopoyéticos.

Fases de la LMC

Desde el punto de vista clínico, la enfermedad sigue tres etapas (Ilustración 36):

- Fase Crónica: normalmente dura entre tres y cinco años. Un tercio de los pacientes no presenta síntomas y el 50% de los casos se detectan por analíticas rutinarias. El 85% de los casos se diagnostican en esta fase. Los síntomas que pueden aparecer son astenia, anorexia, sudores, fiebre y esplenomegalia.
- Fase Acelerada: aparece en un 60-70% de los pacientes tras la fase crónica. Aparece leucocitosis progresiva y resistente al tratamiento junto con fiebre, sudor nocturno, esplenomegalia progresiva, aumento de basofilia y células blásticas en sangre periférica y médula ósea. Suele durar desde varios meses a un año.

Los criterios diagnósticos de la fase acelerada son:

- i) 10-19% de blastos en sangre periférica o médula ósea
 - ii) Basofilia mayor o igual al 20% en sangre periférica
 - iii) Trombocitosis mayor de $1.000 \cdot 10^9/L$ que no responde a tratamiento
 - iv) Trombopenia menor de $100 \cdot 10^9/L$ no relacionada con el tratamiento
 - v) Evolución citogenética clonal, como anomalías citogenéticas adicionales al cromosoma Ph.
- Crisis Blástica: Puede aparecer con o sin fase acelerada previa; se muestra un deterioro progresivo del paciente con proliferación notable de blastos en sangre periférica y médula ósea, aparición de síndrome anémico, infecciones, hemorragias, malestar general y dolores óseos.

Criterios diagnósticos de la crisis blástica:

- i) Porcentaje de blastos en sangre periférica o médula ósea mayor o igual al 20%
- ii) Infiltrados extramedulares de blastos
- iii) Grandes focos de blastos en biopsia de médula ósea.

La supervivencia suele ser de 3 a 6 meses (Moraleda Jimenez, 2011).

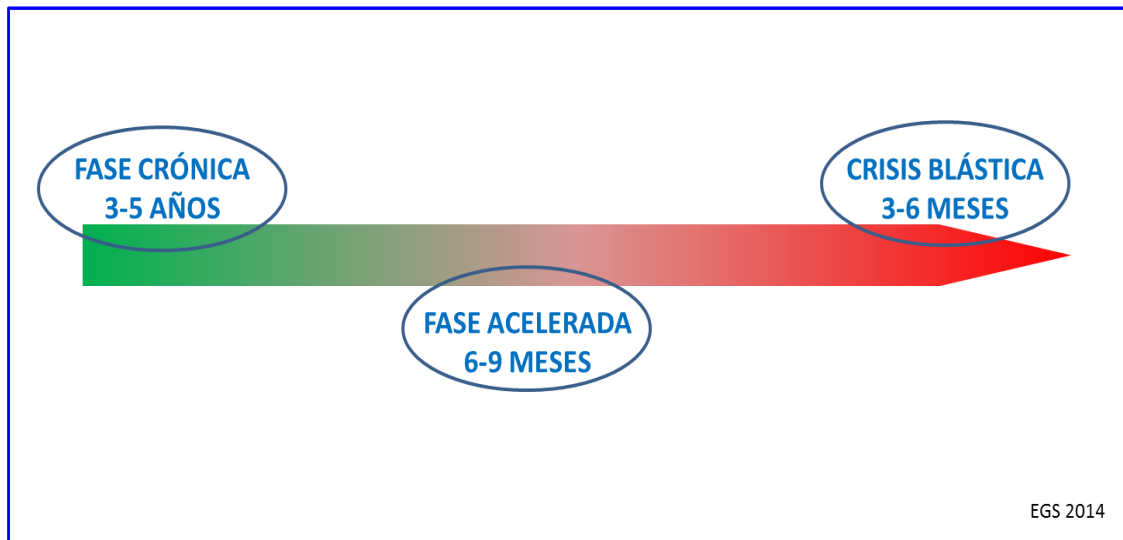


Ilustración 36. Etapas en el desarrollo de LMC

Diagnóstico

Como ya se ha comentado, los síntomas son inespecíficos: pérdida de peso, astenia, fiebre, sudores, malestar general. Incluso en un alto porcentaje de pacientes no hay síntomas. Puede aparecer esplenomegalia.

Una característica importante en el diagnóstico es la linfocitosis con basofilia y granulocitos inmaduros, sobre todo metamielocitos, mielocitos y promielocitos, con pocos mieloblastos. La anemia severa es rara, la trombocitosis, frecuente.

El tipo de riesgo de un paciente se puede calcular con un recuento de células sanguíneas.

El diagnóstico se ha de confirmar con un estudio citogenético que muestre el t (9; 22) (q34; q11) y una PCR que analice copias BCR-ABL.

Tratamiento

Los primeros tratamientos que se usaron en la LMC estaban formados por busulfán y hidroxiurea. No eran tratamientos con finalidad curativa, sino que únicamente servían para retrasar levemente el inevitable desarrollo de la LMC.

El busulfán actualmente está en desuso por su poca eficacia y gran toxicidad. La hidroxiurea se sigue usando al inicio del tratamiento con el objetivo de reducir la elevada masa granulocítica.

Con estos tratamientos se conseguía aumentar algo la supervivencia (46 meses, frente a 30 sin tratamiento) pero menos del 10% de los pacientes sobrevivía a los 10 años.

La introducción en la terapéutica del interferón alfa hacia la década de los noventa del siglo pasado, incrementó significativamente la duración de la fase crónica, la mediana de supervivencia aumentó a más de 60 meses y el 25% de los pacientes sobrevivían a los 10 años del diagnóstico.

Pero tiene un perfil de efectos adversos notable, produciendo: cuadro pseudogripal, mielosupresión y elevación de transaminasas, y a largo plazo, depresión, neuropatía periférica, hipertrigliceridemia e hipotiroidismo autoinmunitario.

Los resultados iban avanzando pero aún quedaban lejos de los logros actuales.

El único tratamiento con expectativas de curación es el trasplante alogénico de precursores hematopoyéticos (alo-TPH). Actualmente y debido a los buenos resultados obtenidos en los tratamientos con ITK está relegado a un segundo plano y sólo se lleva a cabo en pacientes cuidadosamente seleccionados, en los siguientes casos:

- en pacientes que presenten mutaciones que impliquen resistencia a los ITK, como la T315I

- en pacientes diagnosticados ya en fase acelerada o crisis blástica, en los que se debería usar ITK previo al trasplante
- en pacientes que desarrollen fase acelerada o crisis blástica durante el tratamiento con imatinib, en los que se debería probar un ITK de segunda generación previo al trasplante. (Grupo Andaluz de LMC, 2013)

La introducción en terapéutica de los ITK ha constituido uno de los logros más importantes de la medicina moderna al haber conseguido convertir una enfermedad mortal en prácticamente una enfermedad crónica y con un tratamiento que genera mínimos efectos adversos, en contraste con la quimioterapia convencional que constituía el tratamiento anterior, la cual no conseguía controlar la enfermedad y causaba elevada toxicidad al paciente. Como ya hemos visto, el primero en ser introducido es el imatinib y más tarde los llamados ITK de segunda generación: dasatinib y nilotinib. En este momento hay dos ITK nuevos, con fecha de autorización concedida pero que todavía no han sido comercializados en nuestro país: bosutinib y ponatanib.

Respuestas al tratamiento

En la monitorización del tratamiento de la LMC se estudian tres tipos de respuesta (Ilustración 37):

- Respuesta hematológica: se comprueba mediante recuento de leucocitos y plaquetas. Una respuesta hematológica completa se define como:
 - ❖ Recuento de leucocitos $<10 \cdot 10^9 /L$
 - ❖ Plaquetas $< 450 \cdot 10^9 /L$
 - ❖ Basófilos $< 5\%$ en sangre periférica
 - ❖ Desaparición de granulocitos inmaduros (mielocitos, promielocitos o blastos) en sangre periférica
 - ❖ Bazo no palpable

- Respuesta citogenética: aporta mayor información sobre el curso de la enfermedad ya que se basa en la detección del cromosoma Ph. Se lleva a cabo mediante aspirado de médula ósea y cultivo de las células obtenidas, donde luego se comprueba la existencia del cromosoma Ph. La respuesta citogenética tiene varios estadios:
 - ❖ Completa: ausencia de cromosoma Ph
 - ❖ Parcial: 1-35% de cromosoma Ph
 - ❖ Menor: 35-65% de cromosoma Ph
 - ❖ Mínima: 65-95 % de cromosoma Ph
 - ❖ Nula: >95 % de cromosoma Ph

- Respuesta Molecular: es la prueba de mayor sensibilidad para seguir la enfermedad, ya que se basa en la detección del gen que transcribe para la proteína BCR-ABL. Puede ser de dos tipos:
 - ❖ Respuesta Molecular Mayor: el % del cociente BCR-ABL/ABL es menor del 0.1%.
 - ❖ Respuesta Molecular Completa: el % del cociente BCR-ABL/ABL es igual a cero, no se han detectado transcripciones genéticas del BCR-ABL. Esta respuesta no implica curación de la enfermedad ya que seguirán existiendo transcripciones del BCR-ABL, aunque a tan bajo nivel que no se puedan detectar mediante las pruebas diagnósticas actuales.

Los resultados se presentan en forma de reducciones logarítmicas: cada reducción logarítmica significa que tiene 10 veces menos señales moleculares (transcripciones del *BCR-ABL*) de las que tenía en el momento de la última prueba molecular. Cuanto mayor sea la reducción logarítmica, mejor será la respuesta al tratamiento. (Anon., 2012)



Ilustración 37. Tipos de respuesta en LMC. (<http://www.mycmlife.eu>)

Intolerancia al tratamiento con ITK

La gran mayoría de los pacientes tolera bien el tratamiento con los ITKs. Normalmente los efectos adversos que producen son leves y no es necesario suspender el tratamiento.

Los efectos adversos más graves o severos se suelen solucionar mediante la suspensión temporal del tratamiento y posterior reintroducción. Es frecuente que al volver a reintroducir el medicamento, el efecto adverso no vuelva a aparecer.

Pero existe un pequeño porcentaje de pacientes (5%) que no toleran el medicamento. Un paciente se considera intolerante cuando existe toxicidad no hematológica de por lo menos grado 3 a pesar de haber llevado a cabo las necesarias reducciones de dosis y manejo sintomático de la situación.

Al ser unos medicamentos que se tienen que tomar durante años, existen pacientes puntuales con toxicidades de grado 1 o 2 que se les considera intolerantes ya que aunque son de bajo grado ocasionan mala adherencia al tratamiento y por tanto no consiguen los resultados deseados.

Resistencia al tratamiento con ITKs

La resistencia al tratamiento con los ITKs se puede subdividir en dos categorías: primaria y secundaria

- **Primaria:** ocurre cuando no se consigue la respuesta deseada durante el tratamiento
- **Secundaria:** ocurre cuando después de haber alcanzado la respuesta deseada, el paciente pierde la respuesta y recae.

Un parámetro que está muy relacionado con la falta de respuesta y que puede ser interpretado como resistencia, es el cumplimiento terapéutico. Se ha de comprobar que el paciente se está tomando la medicación según las pautas prescritas y que no reciba medicación concomitante que pueda interaccionar, de forma que se reste eficacia al tratamiento.

También resulta útil medir los niveles sanguíneos de imatinib como comprobación. Niveles por debajo de 1000 ng/ml se relacionan con alta probabilidad de progresión.

Segundas líneas de tratamiento

Una vez se ha comprobado la no respuesta al tratamiento con imatinib en primera línea, la opción terapéutica más consensuada es usar ITKs de segunda generación: dasatinib y nilotinib, son los únicos que están comercializados en España, pero también se puede acceder a bosutinib y ponatinib a través de programas de uso compasivo. (Anon., 2009).

5.6 Tumores del estroma gastrointestinal

Los tumores del estroma gastrointestinal (GIST) son neoplasias mesenquimales originadas en células madres pluripotenciales programadas para diferenciarse en células intersticiales de Cajal, las cuales, aparecen como células con cuerpos fusiformes y largas fibrillas ramificadas situadas exactamente entre las capas musculares longitudinal y circular del intestino, que sirven de sinapsis o puente entre las terminaciones del sistema nervioso autónomo y las células musculares lisas del intestino. Estas células expresan el marcador c-KIT (CD117) correspondiente a una enzima con actividad tirosina quinasa. Esta mutación hace que la enzima esté permanentemente activada, lo que da lugar a una proliferación celular descontrolada (Soto, et al., 2008).

Estas neoplasias suelen localizarse en el estómago y en el intestino delgado, y con menor frecuencia en esófago y recto.

El 85-95% de los casos muestran tinción positiva para el c-KIT. En los casos en que ésta es negativa, existen otros marcadores identificativos como el DOG-1, PKC theta, subunidad β de succinato deshidrogenasa (SDHB) y el factor de crecimiento semejante a la insulina tipo I (IGFR-1) (Machado I, et al., 2013).

Es un tipo de cáncer raro, su incidencia ronda los 1,5 casos por 100.000 habitantes y año en Europa. La edad media de inicio está en los 60-65 años y se presenta con leve mayoría en varones.

Existen otros tumores que también expresan c-KIT como, por ejemplo, neuroblastomas, leucemia mieloide aguda, carcinoma de mama, carcinoma de tiroides, carcinoma de ovario o carcinoma adenoide quístico, por lo que son susceptibles de ser tratados también con imatinib, aunque son indicaciones que no se ajustan a la Ficha Técnica.

Diagnóstico

El diagnóstico suele ser complejo, pues las lesiones ocasionan escasa e inespecífica sintomatología (saciedad precoz, hinchazón...) debido a que su crecimiento se localiza en la pared de los órganos afectados y raramente llega a la luz. Por ello no es infrecuente que se detecten al hacer una endoscopia o radiografía con bario por otro motivo.

La técnica inicial de diagnóstico suele ser la ecografía. La TAC con contraste es el método de elección en pacientes con sospecha de masa abdominal y se utiliza para diagnóstico y estadiaje. El PET ofrece información sobre la actividad metabólica a partir de consumo de glucosa y es idóneo para detectar respuestas tempranas al tratamiento.

Para llevar a cabo el diagnóstico del GIST es muy importante hacer un estudio inmunohistoquímico. Como hemos comentado, la mayoría de este tipo de tumores expresan el marcador c-KIT positivo, pero existe aproximadamente un 5% de los casos que no lo hacen. Es muy recomendable solicitar una segunda opinión si el diagnóstico se ha hecho fuera de un centro de referencia.

Pronóstico

Existen tres factores pronóstico: el índice mitótico, el tamaño del tumor y la localización del mismo.

- El índice mitótico es muy variable y puede oscilar entre ausencia de mitosis y más de 150 mitosis por cada 50 campos de gran aumento. A mayor número de mitosis, mayor grado de malignidad
- El tamaño del tumor también es variable y oscila entre menor de 2 cm y mayor de 10 cm
- La localización también se puede relacionar con el pronóstico, por ejemplo los de localización gástrica tienen mejor pronóstico que los

del intestino delgado o recto (European Sarcoma Network Working Group, 2012)

Según estos parámetros, se puede dividir a los tumores en alto riesgo (es el de peor pronóstico), riesgo intermedio, riesgo bajo y riesgo muy bajo. El rango oscila entre un 2% de riesgo en tumores gástricos con menos de 5 mitosis por 50 campos y 5 cm de tamaño o menos y el 90% del riesgo en tumores intestinales con más de 10 cm y más de 5 mitosis por campo.

Otro factor de riesgo independiente del resto, es la ruptura del tumor, antes o durante la cirugía. Estos tumores son frágiles y están muy vascularizados, por lo que su manejo debe ser muy cuidadoso, pues una ruptura reduce la supervivencia media de 46 meses a 17 meses por diseminación del tumor (Fernández, et al., 2010).

Tratamiento

El tratamiento estándar para los tumores GIST localizados es la cirugía, pero para que ésta sea realmente efectiva debe realizarse con ciertas condiciones, tales como que no exista ruptura, que se preserve la pseudocápsula y que la resección sea R0 (sin tumor residual).

A partir de 2001, con el desarrollo de imatinib se incrementó notablemente la supervivencia.

Imatinib compite con el ATP en la fijación del dominio de la tirosina quinasa impidiendo la activación permanente de la enzima. Hirota y colaboradores fueron los primeros, en 1998, en describir la presencia de mutaciones KIT en los GIST, lo cual dio paso al uso de imatinib en dichos tumores que en un principio se diseñó como ya hemos visto para su uso en LMC.

El primer tratamiento de un tumor GIST con imatinib fue en una única paciente con metástasis, en la que la quimioterapia convencional, talidomida e interferón no dieron los resultados esperados. En marzo de 2000 se comenzó con dosis de 400 mg al día y en poco tiempo se comprobó una reducción importante del volumen tumoral, iniciándose así nuevos

ensayos clínicos y una nueva era en el tratamiento de este tipo de tumores (Eizaguirre & Burgos, 2006).

La dosis establecida en los ensayos clínicos fue de 400 mg una vez al día, pudiéndose subir a 800 mg en caso de progresión.

El uso de imatinib en adyuvancia durante 3 años está asociado a una mayor supervivencia libre de recaída y supervivencia global en comparación con 1 año de tratamiento. Es muy importante llevar a cabo el análisis mutacional pues existen mutaciones no sensibles al uso de imatinib, como por ejemplo PDGFRA D842 (European Sarcoma Network Working Group, 2012)

En el caso de tumores metastásicos inoperables, el tratamiento de elección es imatinib. La duración del tratamiento es indefinida pues se ha comprobado que existe rápida progresión del tumor si éste se interrumpe. Por este motivo es muy importante prestar especial atención a mantener una buena adherencia y a la aparición de interacciones que puedan comprometer la eficacia del tratamiento.

Al principio del tratamiento se debe llevar una vigilancia estrecha de la evolución del tumor, y si éste responde, la vigilancia se podrá hacer más laxa pues se ha visto una disminución del riesgo de recaída con el tiempo.

La resistencia a imatinib puede ser primaria o secundaria.

- La resistencia primaria ocurre durante los primeros meses de tratamiento y la sufre entre un 5 y un 15% de los pacientes.
- La resistencia secundaria puede deberse a resistencia parcial de un pequeño nódulo con el resto de la enfermedad controlada o resistencia multifocal con empeoramiento de la enfermedad.

Los mecanismos de resistencia pueden ser de varios tipos:

- Aparición de una nueva mutación
- Sobreexpresión de la diana terapéutica, acompañada de amplificación genómica del c-KIT
- Modulación de la diana, manifestada por activación de un receptor alternativo de tirosina quinasa
- Resistencia funcional evidenciada por activación del c-KIT o de PDGFR

Ante esta situación las opciones terapéuticas existentes consisten en dos puntos:

- Incremento de dosis de imatinib de 400 mg al día a 800 mg al día. De esta manera se pueden incrementar también los efectos adversos, como anemia y astenia
- Cambio a otro ITK: sunitinib ha demostrado ser eficaz en esta enfermedad en ciclos de 4 semanas con 2 de descanso a dosis de 50 mg al día, o pauta continua de 37,5 mg al día.
- Las combinaciones de varios ITK no están contempladas por el gran aumento de la toxicidad (European Sarcoma Network Working Group, 2012).

Como hemos visto, imatinib actúa sobre determinadas dianas terapéuticas, tanto en la LMC como en GIST. Los medicamentos desarrollados con posterioridad dentro de este grupo terapéutico, tales como erlotinib, lapatinib, crizotinib... son efectivos en tumores que expresan un marcador determinado o que presentan una mutación concreta, es decir se han de usar en pacientes seleccionados que presenten estas variables. Son terapias personalizadas y no generalizadas para todos los tumores, pues solo serán efectivas y el paciente se podrá beneficiar de las mismas si el tumor expresa la diana terapéutica correspondiente.

5.7 Consumo de Inhibidores de tirosina quinasa en HUPH

En este apartado desglosaremos uno por uno todos los medicamentos objetos de nuestro estudio.

Veremos la evolución de sus consumos, los servicios clínicos que los prescriben, las patologías para las que se han usado y si cumplen los criterios de la Ficha Técnica o no.

Seguiremos el orden marcado por la fecha de autorización en la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios..

5.7.1 Imatinib

Como ya hemos visto, imatinib es el cabeza de grupo de los inhibidores de tirosina quinasa, obtuvo la autorización de uso en Europa el 7 de noviembre de 2001.

La primera experiencia de nuestro hospital con imatinib fue en 2001 con la participación en el ensayo clínico: "Estudio en fase III de STI571 versus Interferón alfa combinado con citarabina en pacientes con LMC con cromosoma Philadelphia positivo, en fase crónica, recién diagnosticada y no tratada previamente", en base a la legislación vigente en aquel momento en cuanto a la realización de ensayos clínicos marcada por el Real Decreto 561/1993 de 16 de abril, por el que se establecen los requisitos para la realización de ensayos clínicos con medicamentos (actualmente derogado por el Real Decreto 223/2004 de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos).

Según menciona el citado Real Decreto, en su artículo 18, *la distribución al investigador de las muestras para ensayo se realizará a través del servicio de farmacia del hospital donde se realice la investigación. Dichos servicios acusarán recibo por escrito de la entrega de los productos y se*

responsabilizarán de su correcta conservación y dispensación; asimismo controlarán la medicación sobrante al final del ensayo.

Es por ello que el SF se hizo cargo de la custodia, conservación y dispensación del medicamento de ensayo y también de la recogida de envases usados, llevando registro de todas las entradas y salidas de dicho medicamento.

La primera fecha de alta que consta en la base de datos del SF es del 17 de octubre de 2001, un mes antes de tener la aprobación de la EMA que fue el 7 de noviembre de 2001, como comentamos en apartados anteriores. Se entiende de esta manera que se comenzó a usar en la práctica clínica habitual antes de ser comercializado en España en uso compasivo, o uso expandido, fuera de los ensayos clínicos (situación actualmente legislada a través del Real Decreto 1015/2009 comentado anteriormente).

Al autorizarse imatinib (Glivec[®], Novartis) con la designación de DH, la dispensación tenía lugar en las Oficinas de Farmacia hasta la publicación de la ya comentada Resolución 213/08 de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitario de la Comunidad de Madrid.

En ese momento Glivec[®] pasa a ser dispensado desde entonces en la UPE. Como es lógico, el mayor número de pacientes se asume al ejecutar la resolución, pues se pasa de cero pacientes a 46 en menos de un año, desde entonces, el aumento ha sido lento pero progresivo, excepto en el último año que ha sufrido un descenso que quizá pueda explicarse por el paso de los pacientes a ITK de segunda generación.

5.7.1.1 Consumos generales

En los seis años de estudio se han tratado con imatinib un total de 120 pacientes.

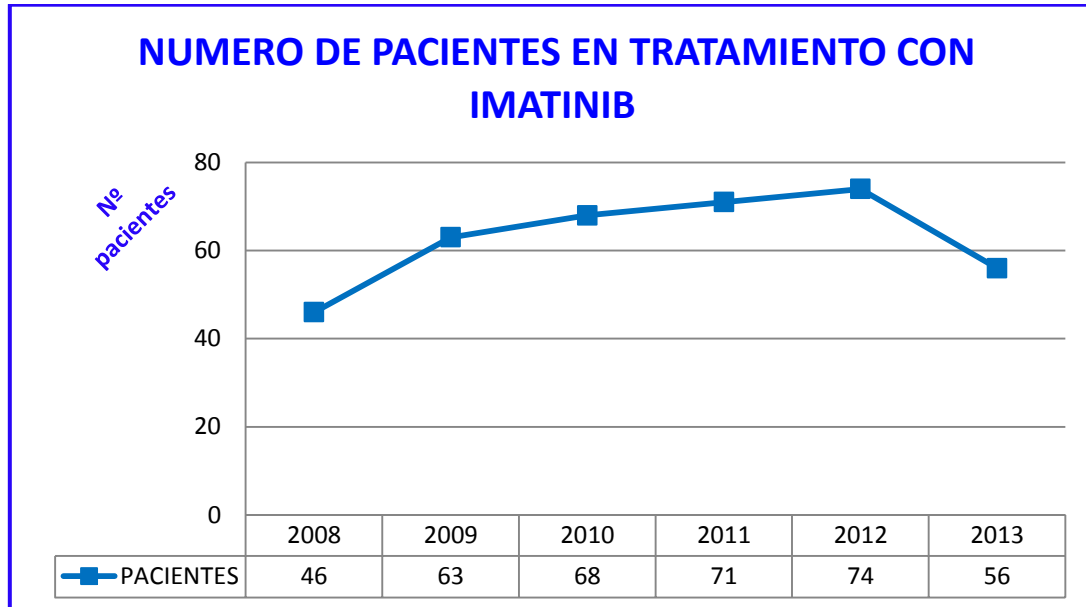


Gráfico 8. Evolución del número de pacientes en tratamiento con imatinib en el HUPH

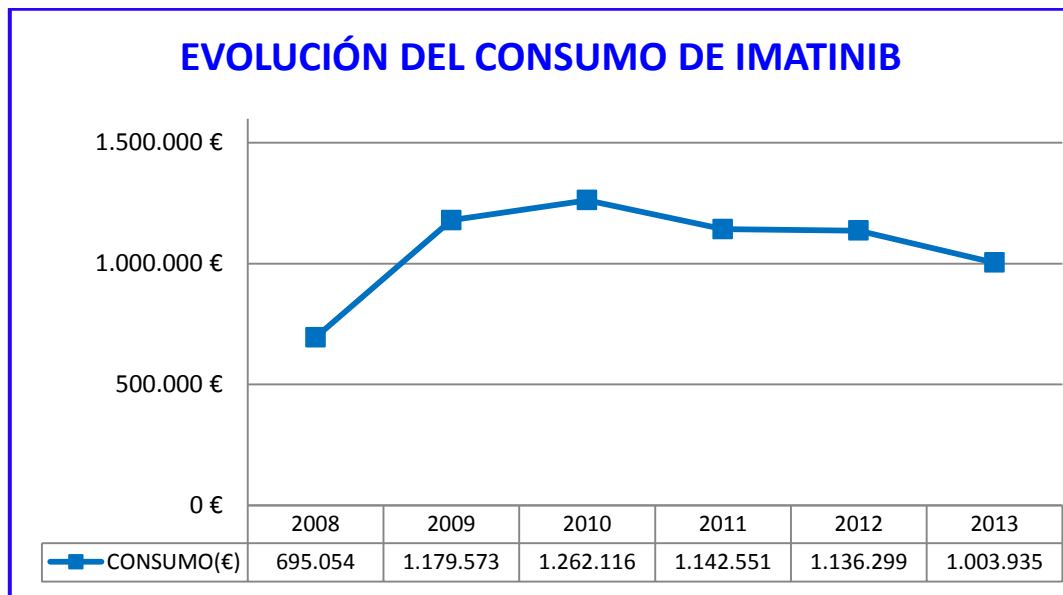


Gráfico 9. Evolución del consumo de imatinib en el HUPH

En la siguiente tabla vemos el porcentaje que ha supuesto el consumo de imatinib respecto al resto de ITK y respecto al resto de ANEOs durante los seis años del estudio:

CONSUMO	% IMATINIB vs ANEOs	% IMATINIB vs ITK
2008	59%	70%
2009	51%	57%
2010	41%	45%
2011	32%	38%
2012	25%	35%
2013	23%	37%

Tabla 7. Porcentaje de consumo de imatinib vs ANEOs e ITK

En las siguientes gráficas se ve la evolución:

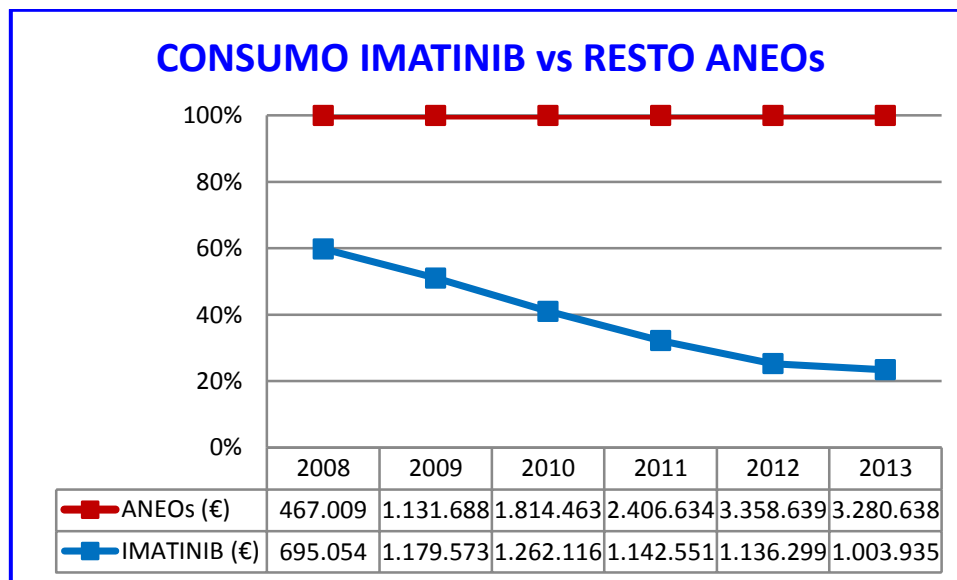


Gráfico 10. Consumo de imatinib vs resto de ANEOs

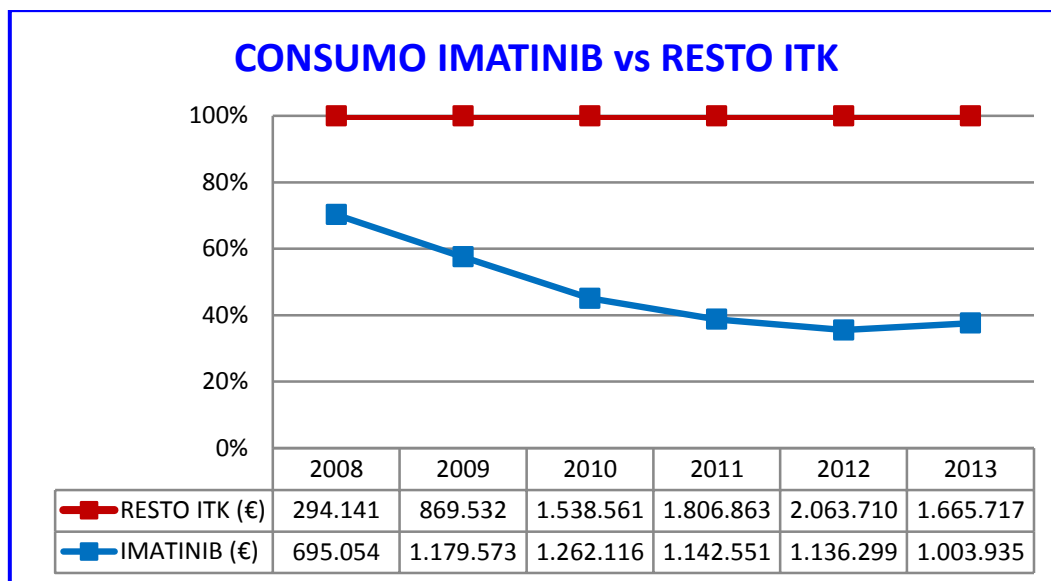


Gráfico 11. Consumo de imatinib vs resto de ITK

Debido al continuo desarrollo y comercialización de nuevos medicamentos de este grupo, imatinib sigue una tendencia de descenso en consumo relativo.

5.7.1.2 Consumo por servicios clínicos

Los dos servicios que utilizan mayoritariamente imatinib son Hematología y Oncología Médica, lógicamente, pues son los servicios que tratan a los pacientes con LMC y con GIST respectivamente.

A continuación se muestran los datos desglosados por servicio clínico (Gráfico 12):

- El Servicio de Hematología ha consumido un total de 3.811.428 € en los seis años de estudio, con una media anual de 635.238 € y un máximo de 840.688 € en 2009.

- El Servicio de Oncología Médica ha consumido un total de 2.583.077 € en los seis años de estudio, con una media anual de 430.513 € y un máximo de 551.660 € en 2012.
- A gran distancia está el Servicio de Medicina Interna con un consumo total de 27.287 €, con una media anual de 4.547 € y un máximo de 9.756 € en 2012.

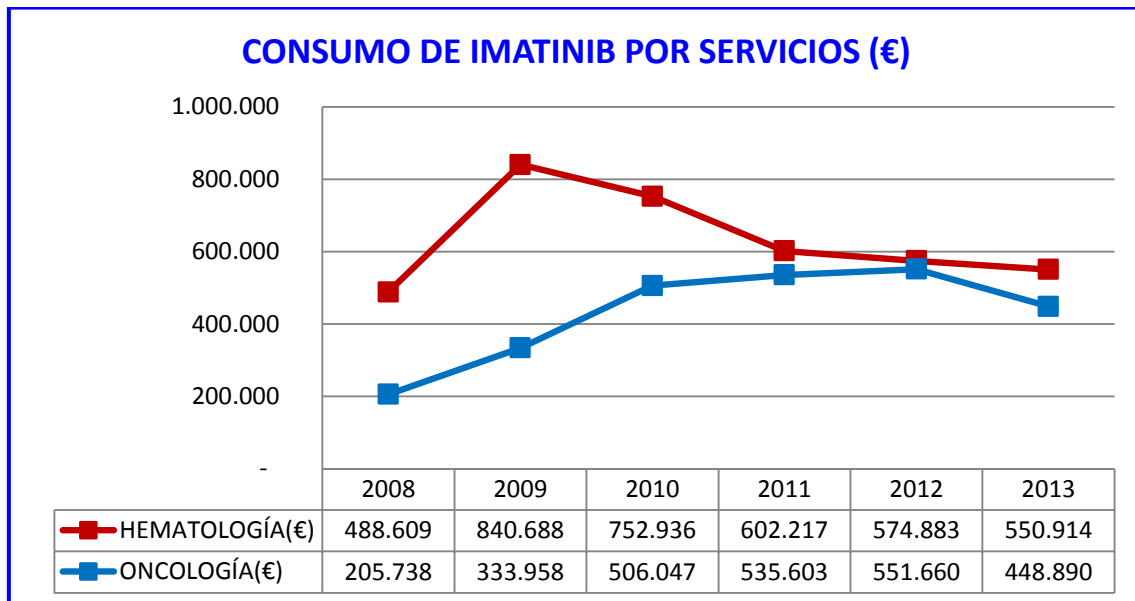


Gráfico 12. Consumo de imatinib por servicios en el HUPH

El consumo de imatinib de los pacientes de Medicina Interna no aparece en esta gráfica porque no entra en la escala de los dos servicios principales.

La distribución del consumo por servicios se puede ver también en las siguientes gráficas (Gráfico 13 y Gráfico 14), con la evolución de los últimos 6 años, en que Hematología comenzó siendo el servicio mayoritario pero su porcentaje de consumo ha disminuido frente a Oncología.

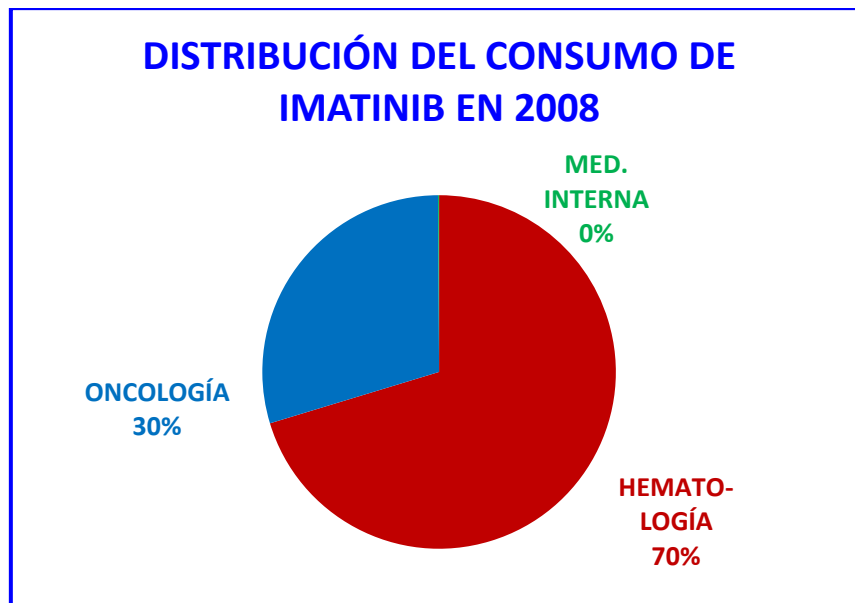


Gráfico 13. Distribución por servicios del consumo de imatinib en 2008.

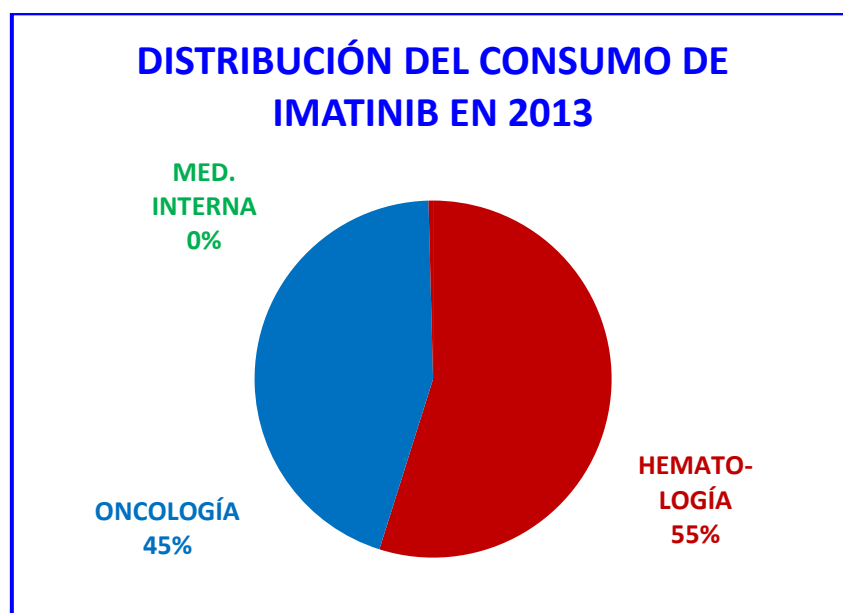


Gráfico 14. Distribución por servicios del consumo de imatinib en 2013

En 2008 el 70% del consumo estaba a cargo del Servicio de Hematología y sólo un 30% para Oncología Médica. Seis años después las proporciones han variado, aunque el Servicio de Hematología sigue siendo mayoritario

con un 55%, ha disminuido en favor de Oncología Médica, que llega al 45%.

Respecto a los pacientes tratados, el Servicio de Hematología ha tratado a 59 pacientes, igual que Oncología, aunque Hematología los empezó a tratar antes y por eso el consumo es mayor al principio. Medicina Interna ha tratado a dos pacientes (Gráfico 15).

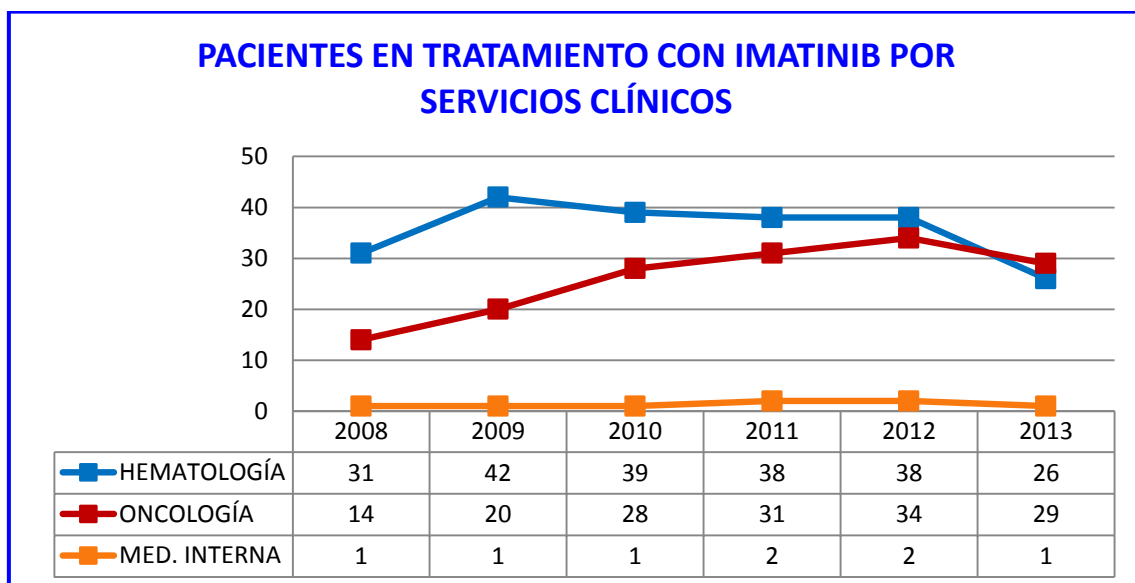


Gráfico 15. Pacientes tratados con imatinib en el HUPH por servicio clínico.

De estos pacientes veremos a continuación de forma global en que indicaciones han usado imatinib y a continuación desglosado por servicio clínico.

5.7.1.3 Consumo por indicaciones

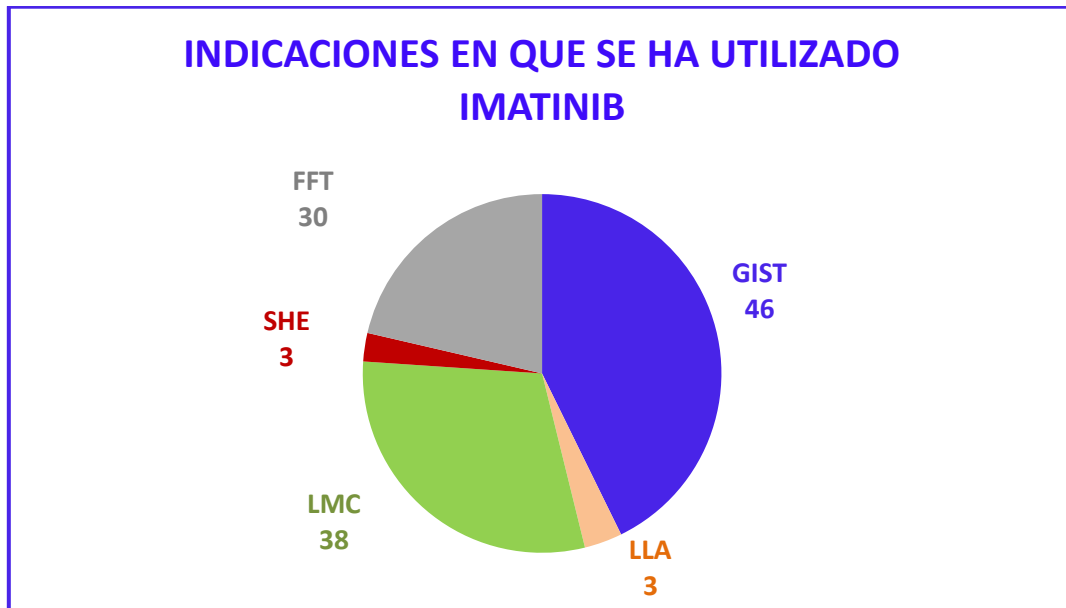


Gráfico 16. Indicaciones en que se ha usado imatinib en HUPH

Las indicaciones mayoritarias como cabía esperar son el GIST y la LMC, le siguen el síndrome hipereosinofílico (SHE) igualado a la leucemia linfocítica aguda (LLA) (Gráfico 16).

A continuación vemos las indicaciones desglosadas por servicio clínico:

- Las indicaciones en que el Servicio de Hematología ha tratado con imatinib las podemos ver en el siguiente gráfico:

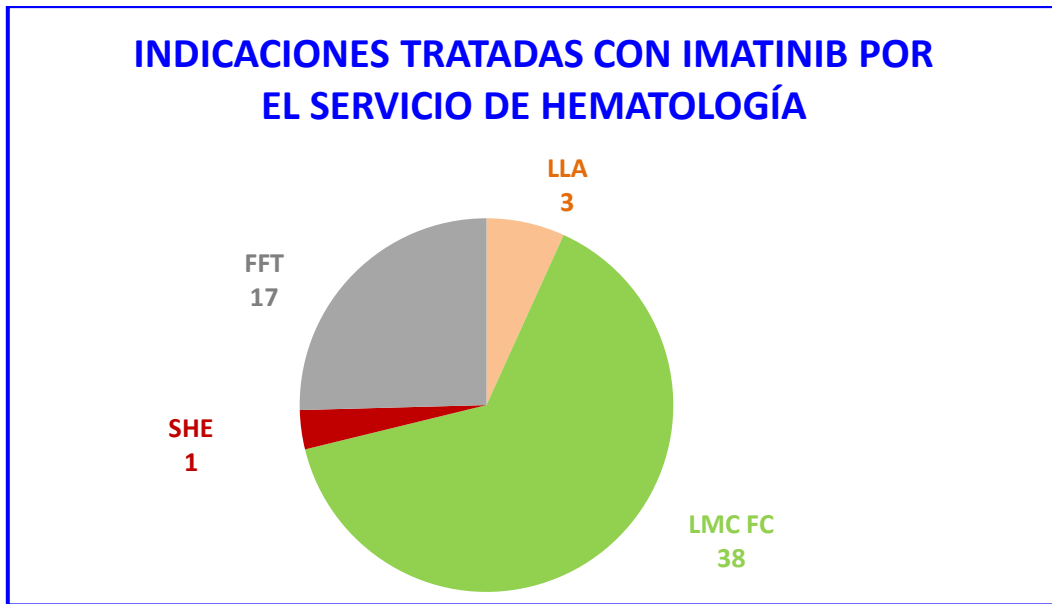


Gráfico 17. Indicaciones tratadas con imatinib por el Servicio de Hematología en HUPH

El uso más importante de imatinib en hematología es para LMC FC, seguido de LLA y SHE.

- En el Servicio de Oncología Médica, se ha usado fundamentalmente en GIST (Gráfico 18) y una variada mezcla de indicaciones que no se ajustan a Ficha Técnica y que se analizarán posteriormente.



Gráfico 18. Indicaciones tratadas con imatinib por el Servicio de Oncología Médica en HUPH

5.7.1.4 Consumo por indicaciones fuera de Ficha Técnica

Respecto a las indicaciones que no se ajustan a Ficha Técnica, un 25% del total, las vemos en el Gráfico 19 en el conjunto de los servicios implicados:

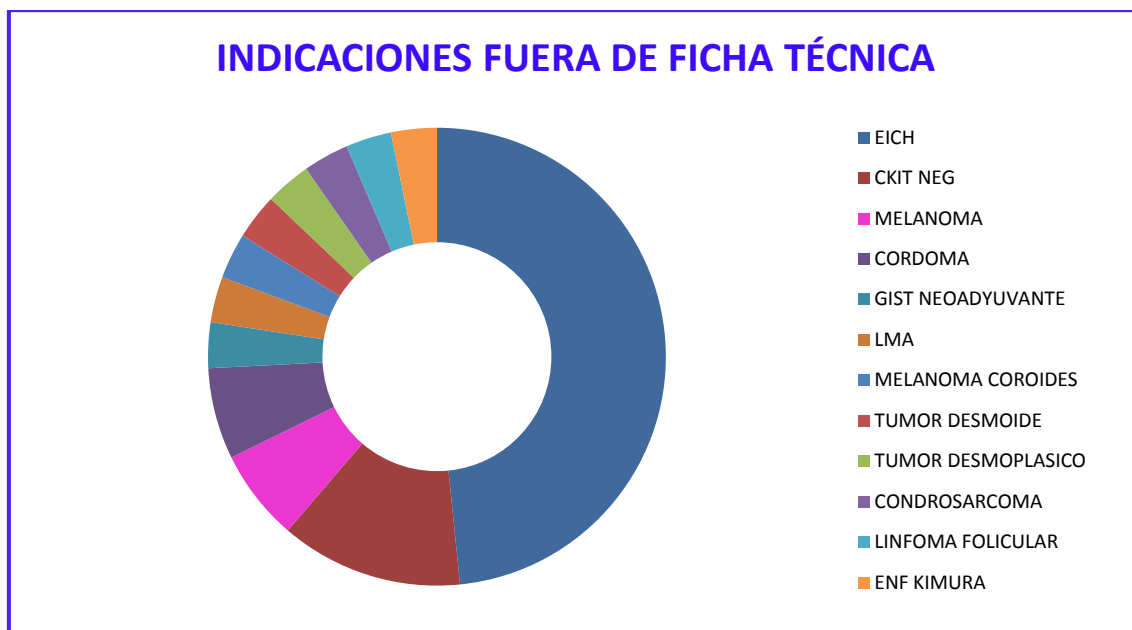


Gráfico 19. Indicaciones en que se ha usado imatinib FFT en HUPH

La principal indicación en que se ha usado imatinib en condiciones FFT es en la enfermedad del injerto contra el huésped (EICH). Ésta aparece después de un trasplante de médula ósea, cuando los linfocitos T del tejido donante reconocen como extraño al tejido del receptor y lo atacan. Las zonas más afectadas suelen ser el aparato gastrointestinal y la piel.

El resto son indicaciones puntuales en los que solo ha habido un caso, excepto en GIST c-KIT negativo, que ha habido cuatro casos.

- El Servicio de Hematología ha usado imatinib en 17 pacientes con indicaciones FFT, que se dividen en 16 pacientes con EICH y 1 paciente con leucemia mieloide aguda (Gráfico 20). Dentro de los pacientes con EICH, se trataron 12 hombres y 4 mujeres. En todos los casos existía una enfermedad hematológica previa que requirió trasplante de progenitores hematopoyéticos que posteriormente se complicó con un EICH. Las enfermedades previas

fueron 6 casos de LMC, 3 de LLA, 3 de LMA, 1 de MM y 3 de linfomas, que se diagnosticaron a una edad promedio de 33 años.

En ningún caso se utilizó imatinib como primera opción del tratamiento una vez declarado el EICH, sino inmunosupresores. Los que más se usaron fueron ciclosporina y corticoides, seguidos de micofenolato de mofetilo. En casos puntuales se utilizó talidomida, rituximab (afectación generalizada) o etanercept con budesonida (EICH intestinal).

La dosis utilizada en el 75% de los casos fue de 100 mg/día, el resto de casos (4) empezaron a dosis más altas, de 200 mg/día o 400 mg/día y acabaron disminuyéndola a 100 mg/día por toxicidad.

Según las historias revisadas se refiere mejoría de los síntomas en cuatro casos y efectos adversos en nueve de los pacientes tratados, los más frecuentes de tipo gastrointestinal y dermatológico.

El paciente con LMA recibió imatinib durante un mes, pero no obtuvo los resultados esperados y pasó a siguientes líneas de tratamiento.

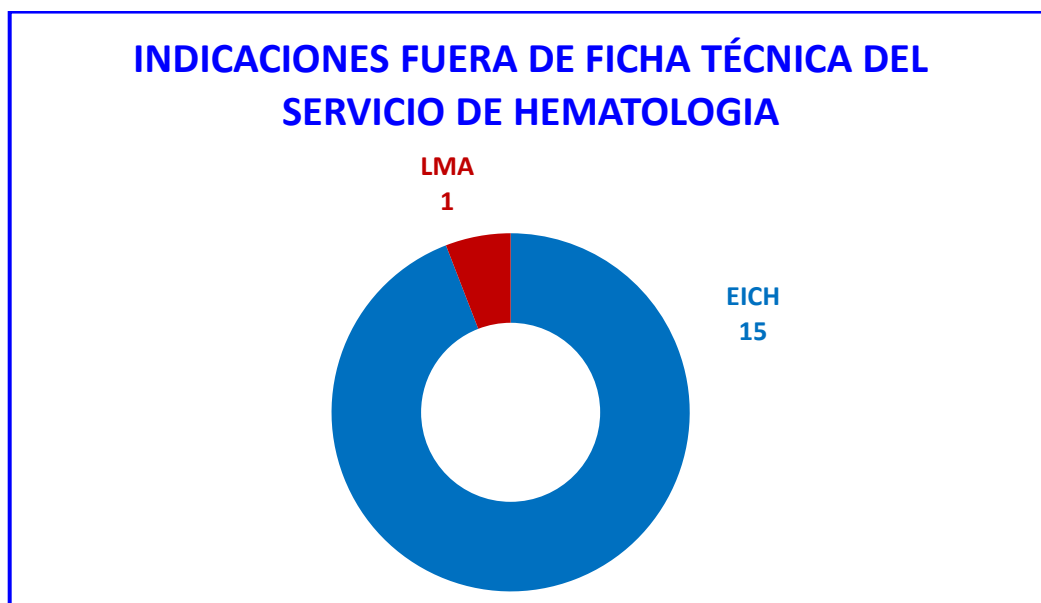


Gráfico 20. Indicaciones en que se ha usado imatinib FFT por el Servicio de Hematología en HUPH

- El Servicio de Oncología Médica ha utilizado imatinib FFT en 13 pacientes, que se desglosan en la siguiente gráfica:

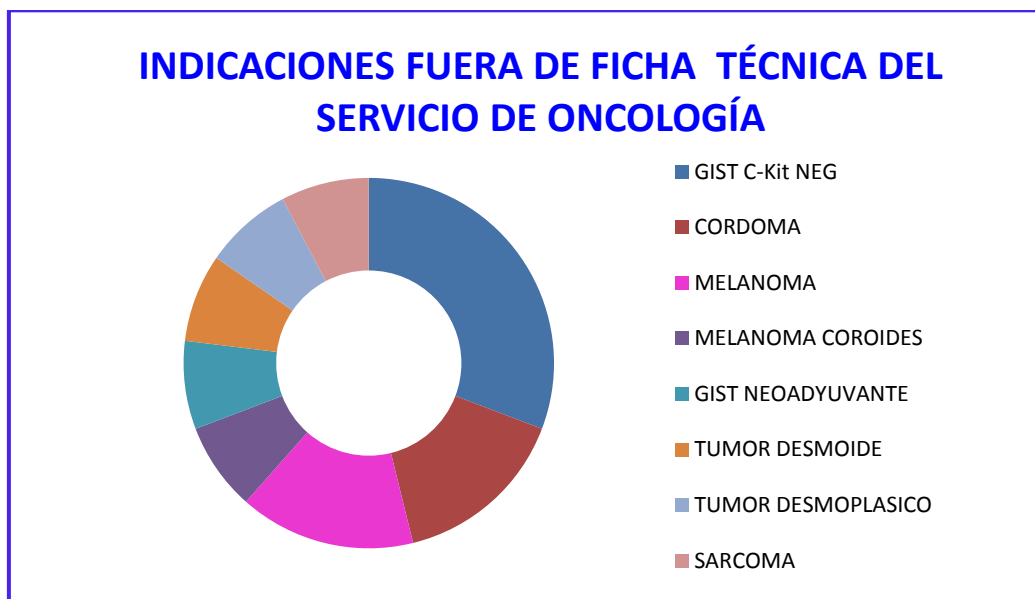


Gráfico 21. Indicaciones en que se ha utilizado imatinib FFT por el Servicio de Oncología Médica en HUPH

Se han tratado cuatro pacientes con GIST c-KIT negativo, siendo el resto indicaciones con un solo paciente, excepto en cordoma que se han tratado dos pacientes (Gráfico 21).

En el caso del GIST c-KIT negativo, se utiliza en todos los pacientes como primera opción de tratamiento, posiblemente por no disponer de otras alternativas válidas. En dos casos la evolución es favorable y no se evidencia progresión, después de más de dos años de tratamiento, con el que siguen en la actualidad. El tercer caso experimentó progresión después de dos años y medio de tratamiento durante los cuales, la enfermedad

estuvo controlada. El cuarto caso inició imatinib después de recidiva post-cirugía pero no fue eficaz y el paciente falleció al poco tiempo.

Hubo un paciente que utilizó imatinib en neoadyuvancia, durante casi siete meses, y después de la cirugía no existe evidencia de la enfermedad según los últimos registros disponibles en la historia clínica.

En cordoma, uno de los pacientes lo recibió durante cinco años en los que la enfermedad se mantuvo estable, aunque después progresó y se utilizaron otras líneas de tratamiento. El otro paciente con cordoma recibió imatinib durante cuatro meses y le fue suspendido, recibiendo quimioterapia posteriormente y permaneciendo estable la enfermedad durante los tres años siguientes, hasta la actualidad. En ambos casos se utilizó como primera línea de tratamiento.

Tres pacientes fueron tratados con indicación de melanoma, uno de ellos de coroides. En el primer caso, después de quimioterapia convencional, el paciente estuvo casi un año en tratamiento con imatinib, durante el cual la enfermedad permaneció estable, y después experimentó progresión, lo que requirió doblar la dosis a 800 mg/día y posterior cambio a sunitinib que tampoco fue eficaz y el paciente falleció en pocos días.

El segundo paciente se le suspendió imatinib al poco de empezar a tomarlo por toxicidad gastrointestinal manifestada por fuertes diarreas.

El tercer paciente recibió imatinib durante casi dos meses pero se le perdió el seguimiento en la historia.

El paciente con sarcoma recibió imatinib durante año y medio, al cabo del cual experimentó progresión y fue sometido a cirugía, manteniéndose estable un año después, hasta la actualidad.

El paciente con tumor desmoplásico recibió quimioterapia previa, que no fue eficaz. Después de varias líneas recibió imatinib, que tampoco fue eficaz suspendiéndolo al mes de empezar.

En el paciente con tumor desmoide no se encuentran suficientes datos en la historia para analizar.

Como podemos comprobar existe una alta dispersión de patologías tratadas con imatinib por lo que es difícil extraer conclusiones con validez adecuada.

- Respecto al Servicio de Medicina Interna, ha tratado un paciente con Enfermedad de Kimura, en el que imatinib no fue eficaz y se suspendió.

5.7.2 Erlotinib

Se registró en la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios en octubre de 2005, aunque no se empezó a usar en el HUPH hasta abril de 2008.

Es un inhibidor de la tirosina quinasa del receptor del factor de crecimiento epidérmico humano tipo 1 (EGFR o HER1). Inhibe potentemente la fosforilación intracelular del EGFR el cual se expresa en la superficie de células normales y cancerosas. En modelos no clínicos, la inhibición de la fosfotirosina del EGFR da lugar a que la célula quede en fase de equilibrio y/o conduce a la muerte celular.

Existen mutaciones en el EGFR que pueden conducir a la activación permanente de rutas de señalización antiapoptóticas y de proliferación que conllevan al desarrollo del tumor.

Erlotinib bloquea de forma potente el dominio quinasa mutado del EGFR evitando así la cascada de señales a continuación del receptor y desencadenando la muerte celular por apoptosis.

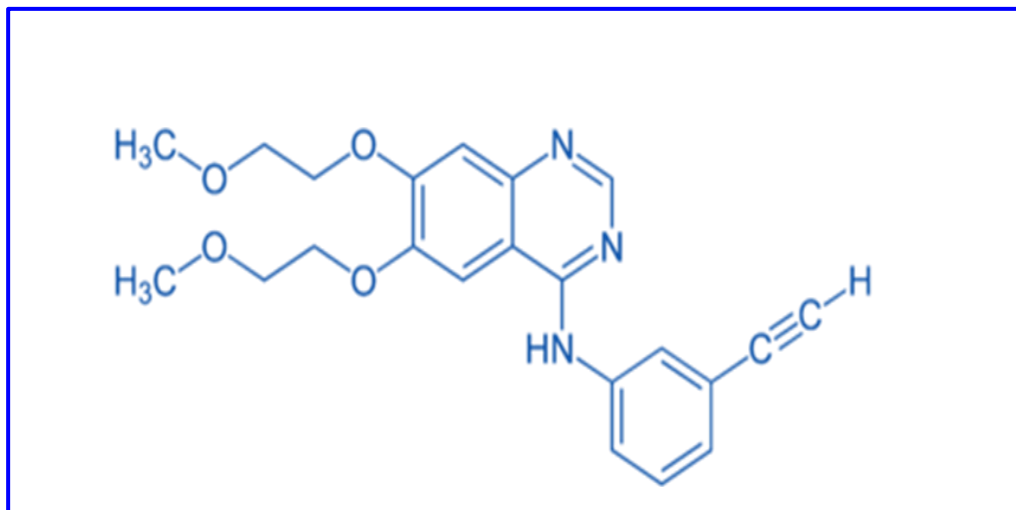


Ilustración 38. Estructura molecular de erlotinib

Está aprobado para su uso en:

- Tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado o metastásico que muestren mutaciones activadoras de EGFR.
En monoterapia como tratamiento de mantenimiento en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado o metastásico, con enfermedad estable, tras 4 ciclos de quimioterapia estándar de primera línea, basada en compuestos de platino.
En tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado o metastásico, tras fallo, al menos a un tratamiento quimioterápico anterior.
- Tratamiento en combinación con gemcitabina para pacientes con cáncer de páncreas metastásico.

Debido a su mecanismo de acción no se ha encontrado beneficio en el tratamiento de tumores que no muestren mutación activadora de EFGR.

5.7.2.1 Consumos generales

Erlotinib se ha usado en un total de 109 pacientes en el HUPH, según vemos en el Gráfico 22:

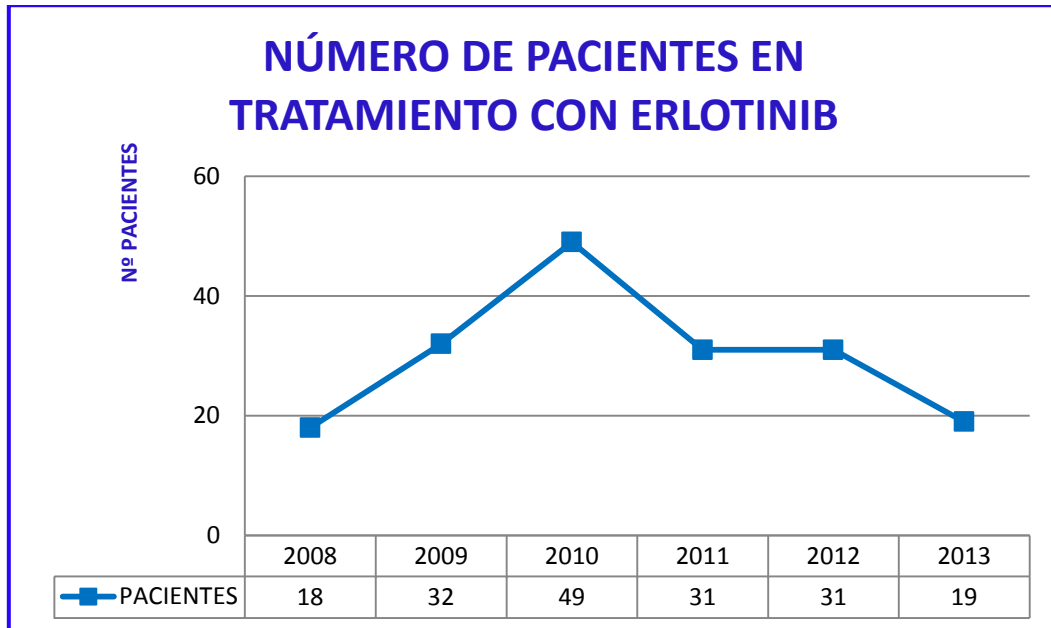


Gráfico 22. Evolución del número de pacientes externos en tratamiento con erlotinib en HUPH

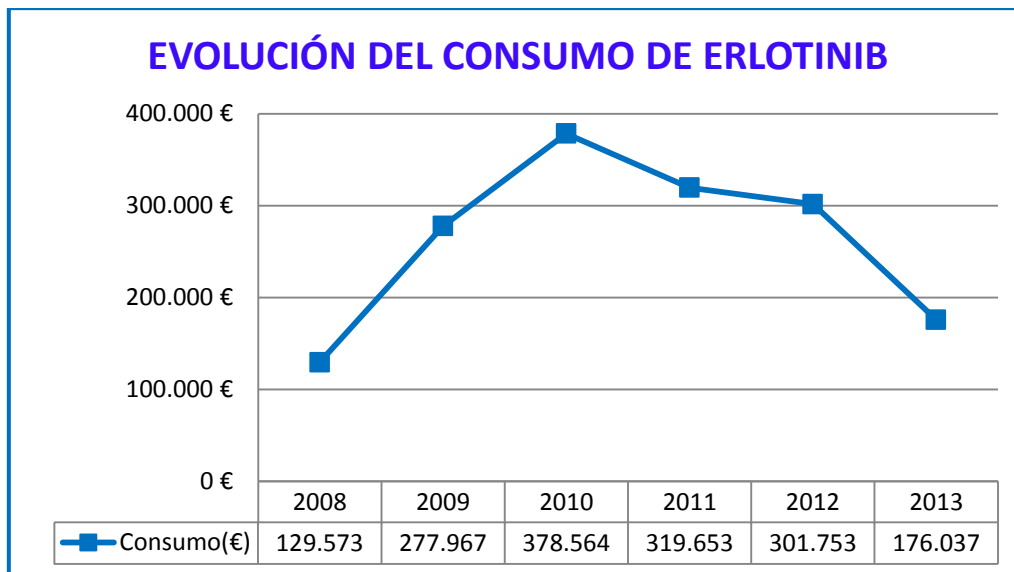


Gráfico 23. Evolución del consumo de erlotinib en el HUPH

En la Tabla 8 vemos el porcentaje que ha supuesto el consumo de erlotinib respecto al resto de ITK y respecto al resto de ANEOs durante los seis años del estudio:

CONSUMO	% ERLOTINIB vs ANEOs	% ERLOTINIB vs ITK
2008	11%	13%
2009	12%	14%
2010	12%	14%
2011	9%	11%
2012	7%	9%
2013	4%	7%

Tabla 8. Porcentaje de consumo de erlotinib vs ANEOs e ITK

En el Gráfico 24 y Gráfico 25 vemos la evolución:

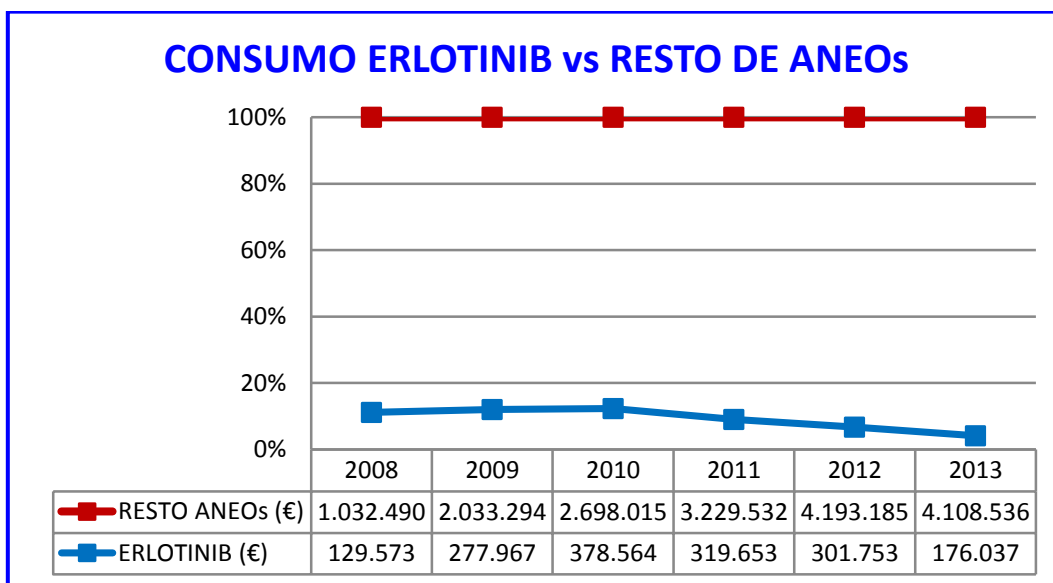


Gráfico 24. Consumo de erlotinib vs resto de ANEOs

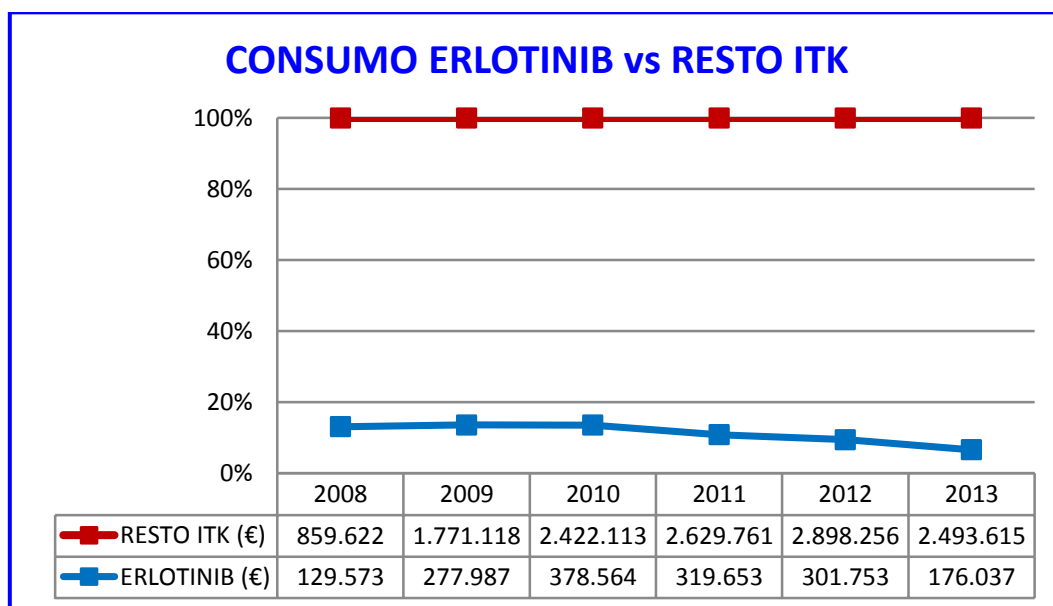


Gráfico 25. Consumo de erlotinib vs resto ITK

5.7.2.2 Consumo por servicios clínicos

El único servicio que ha prescrito erlotinib en estos años ha sido Oncología Médica.

En los seis años de estudio oncología médica ha consumido un total de 1.583.547 €, con una media anual de 263. 924 € y un máximo en 2010 de 378.564 €.

5.7.2.3 Consumo por indicaciones

Desde 2008 hasta final de 2013 se han tratado con erlotinib 109 pacientes, con la siguiente distribución por indicaciones (Gráfico 26):

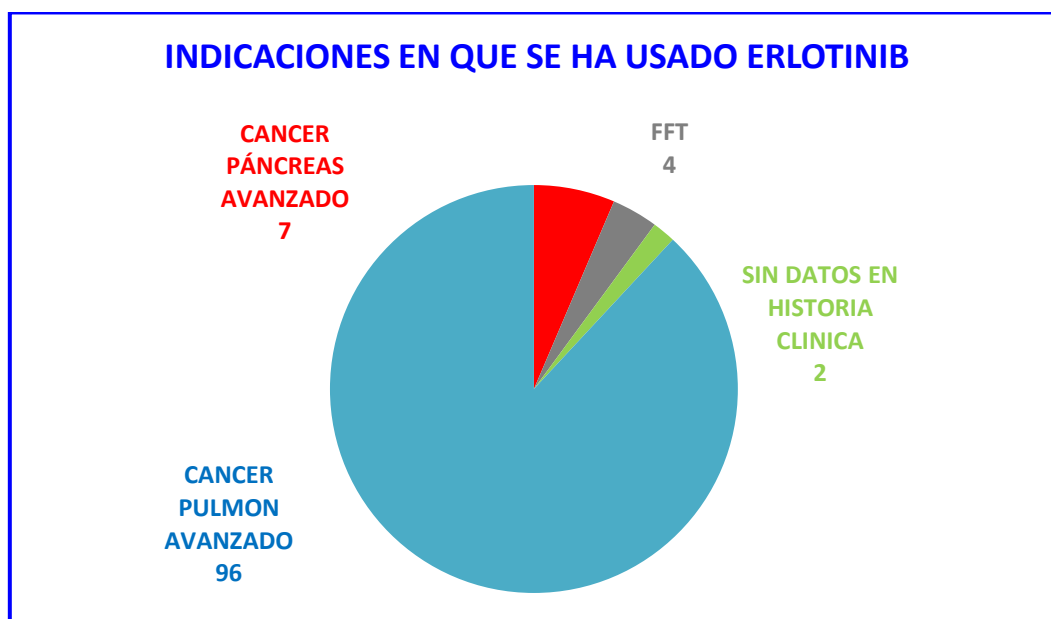


Gráfico 26. Indicaciones en que se ha usado erlotinib en HUPH

Respecto a su uso en cáncer de pulmón encontramos 96 casos que se distribuyen de la siguiente manera: 31 casos con EGFR positivo, 35 casos en que no se encuentra referencia a la mutación EGFR en la historia clínica, 5 casos en que se hizo la prueba y no se encontró resultado concluyente y

por último 25 casos con EGFR negativo, en los que se usó a pesar de lo indicado en la Ficha Técnica.

5.7.2.4 Consumo por indicaciones fuera de Ficha Técnica

Se ha utilizado en cuatro pacientes en indicaciones diferentes a cáncer de pulmón y páncreas, cada uno con una indicación distinta: carcinoma tiroideo, cáncer de lengua y laringe, schwannoma, carcinoma epidermoide de cavum. Considerando el uso de erlotinib en cáncer de pulmón EGFR negativo como fuera de Ficha Técnica, tenemos un total de 29 pacientes que han utilizado erlotinib en indicaciones FFT.

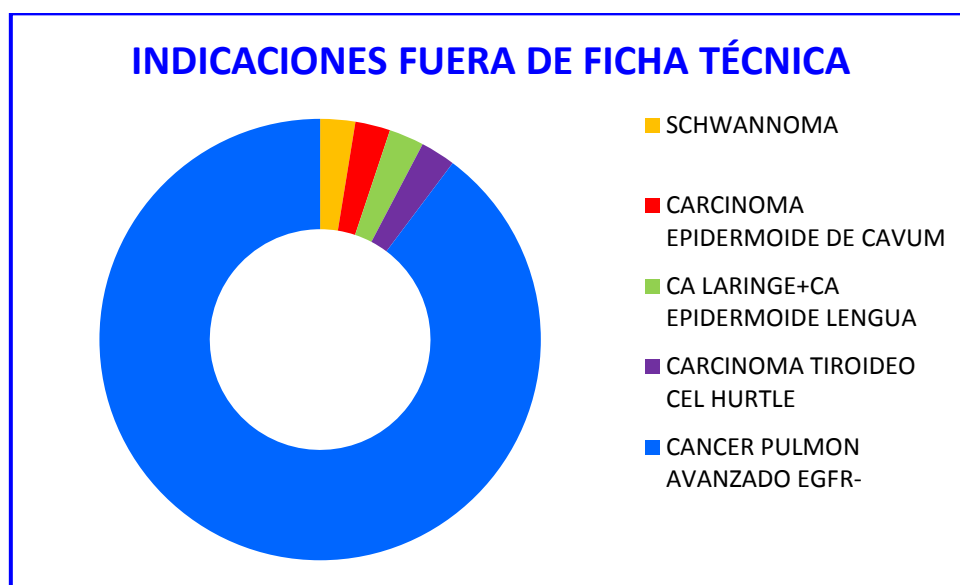


Gráfico 27. Indicaciones en que se ha usado erlotinib FFT en HUPH

En los cuatro casos diferentes de cáncer de pulmón y páncreas, se utilizó erlotinib en líneas avanzadas de tratamiento.

En el caso de cáncer de tiroides, recibió erlotinib después del tratamiento con yodo radioactivo. Al cabo de cuatro meses se le cambió a sorafenib por progresión.

El paciente con cáncer de laringe recibió erlotinib en 4ª línea durante 5 meses, después de quimioterapia convencional. El tratamiento no fue eficaz y el paciente se derivó a cuidados paliativos perdiéndose el seguimiento en la historia clínica.

El paciente con schwannoma recibe erlotinib en 4ª línea, no siendo eficaz y falleciendo al mes de comenzar el tratamiento.

El paciente con carcinoma de cavum recibió erlotinib después de seis líneas de quimioterapia convencional a las que fue progresando. El erlotinib le proporcionó 30 meses de estabilidad, aunque al final progresó y se cambió de nuevo a quimioterapia convencional con respuesta parcial. De nuevo se intenta reintroducir erlotinib pero ha de ser suspendido por toxicidad cutánea grave.

De los 25 casos en que se ha usado en cáncer de pulmón con EGFR negativo, encontramos 18 pacientes en que el tratamiento recibido no supera los dos meses, teniendo 7 de ellos una única dispensación en el programa informático de la UPE. En ellos el tratamiento demostró con rapidez no ser eficaz y fue suspendido.

De los 7 pacientes restantes, 5 recibieron tratamiento durante una media de 8 meses y los 2 restantes lo recibieron durante año y medio. En todos los casos se suspende por progresión de la enfermedad.

Vemos que en un 70% de los casos en que el EGFR es negativo el tratamiento resulta claramente ineficaz, tal y como se señala en la Ficha Técnica.

5.7.3 Sorafenib

Se autorizó en la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios en agosto de 2006, y se empezó a usar en el HUPH en octubre de 2007.

Es un inhibidor multiquinasa que reduce la proliferación celular tumoral. Sorafenib inhibe el crecimiento tumoral de un amplio espectro de xenoinjertos tumorales humanos en ratones atómicos acompañado de una reducción de la angiogénesis tumoral. Inhibe la actividad de las dianas presentes en la célula tumoral (CRAF, BRAF, V600E BRAF, KIT y FLT-3) y en la vasculatura tumoral (CRAF, VEGFR-2, VEGFR-3 y PDGFR- β). Las RAF quinastas son quinastas serina/treonina, mientras que c-KIT, FLT-3, VEGFR-2, VEGFR-3 y PDGFR- β son receptores tirosina quinasa.

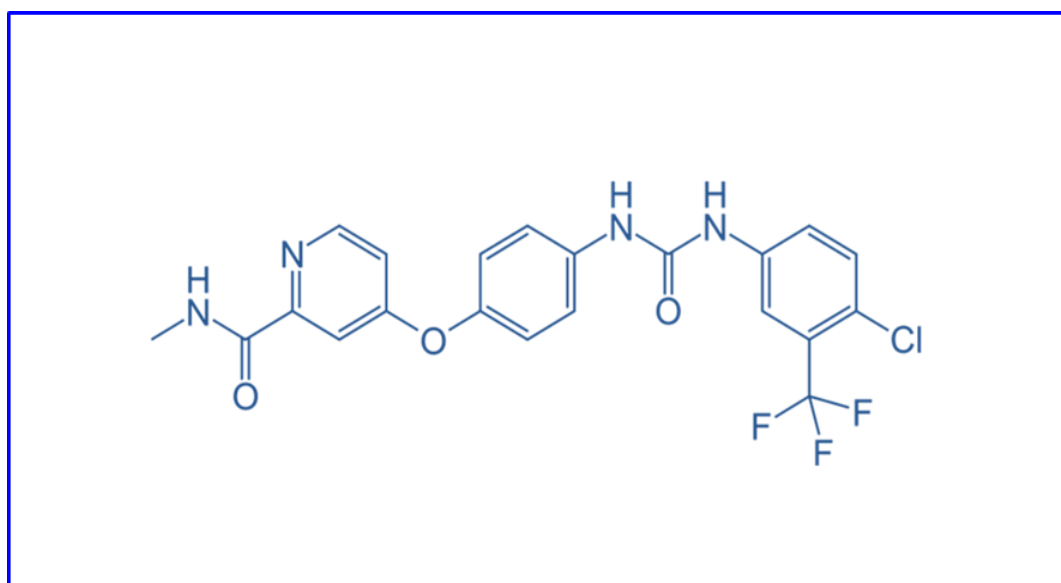


Ilustración 39. Estructura molecular de sorafenib

Está aprobado para su uso en:

- Tratamiento de pacientes con carcinoma hepatocelular
- Tratamiento de pacientes con carcinoma de células renales avanzado en los que han fracasado o no son apropiadas terapias previas con interferón o interleucina-2.
- Carcinoma diferenciado de tiroides: tratamiento de pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides (papilar/folicular/de células de Hürthle) en progresión, localmente avanzado o metastásico, resistente al tratamiento con yodo radiactivo.

Esta última indicación ha sido aprobada en junio de 2014 por decisión del Comité de Medicamentos de Uso Humano.

5.7.3.1 Consumos generales

Sorafenib se ha usado en un total de 80 pacientes en HUPH. Se comienza a usar en 2008 siguiendo una tendencia al alza, con un pico en 2012 que disminuye en 2013, como se ve en el Gráfico 28 :

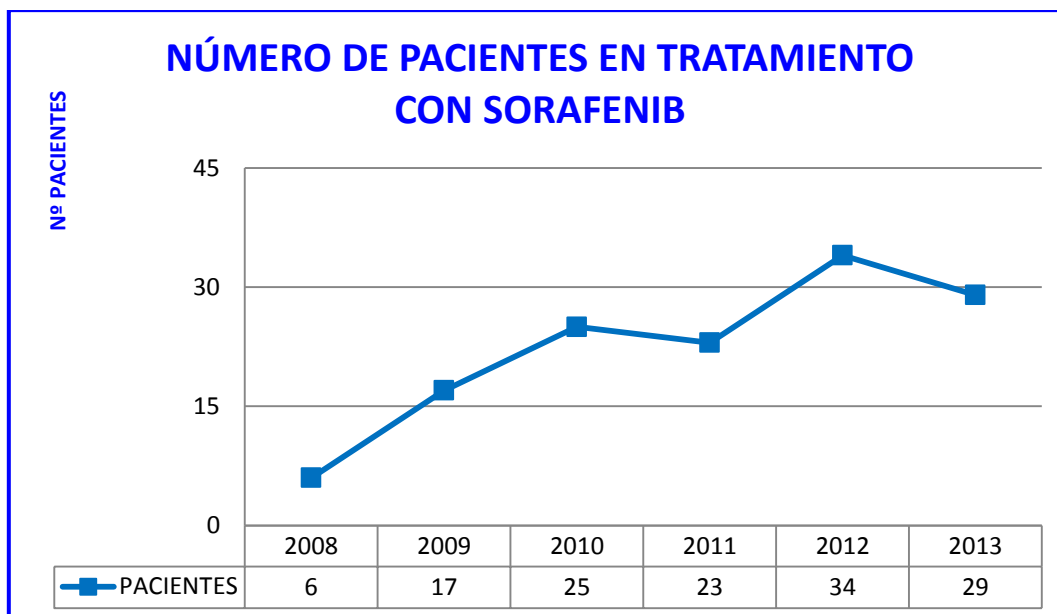


Gráfico 28. Evolución del número de pacientes externos en tratamiento con sorafenib en el HUPH

De forma paralela tenemos el consumo en euros:

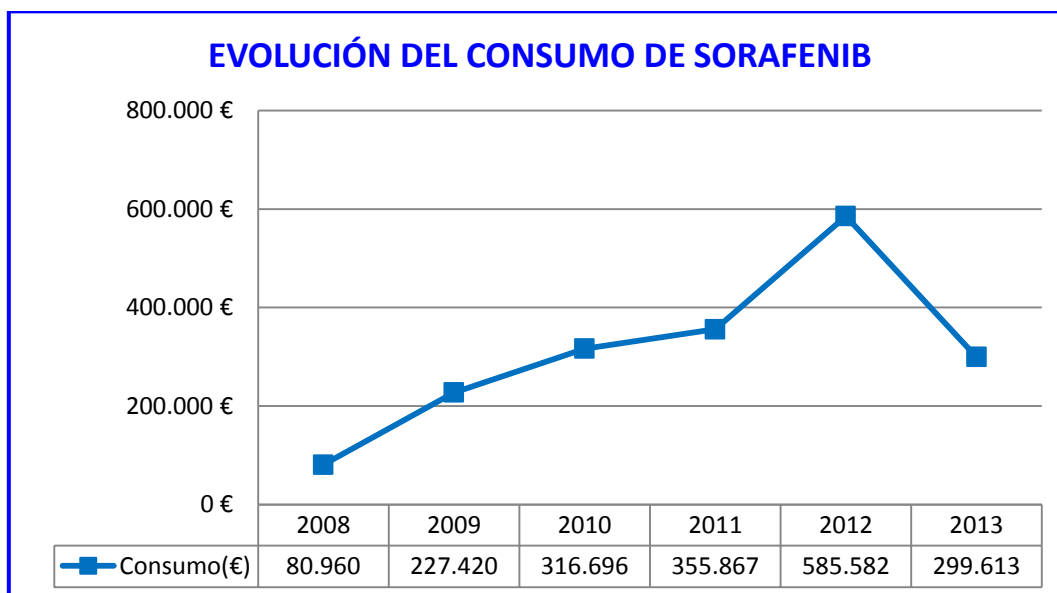


Gráfico 29. Evolución del consumo de sorafenib en el HUPH

En la Tabla 9 vemos el porcentaje que ha supuesto el consumo de sorafenib respecto al resto de ITK y respecto al resto de ANEOs durante el tiempo del estudio:

CONSUMO	% SORAFENIB vs ANEOs	% SORAFENIB vs ITK
2008	7%	8%
2009	10%	11%
2010	10%	11%
2011	10%	12%
2012	13%	18%
2013	7%	11%

Tabla 9. Porcentaje de consumo de sorafenib vs ANEOs e ITK

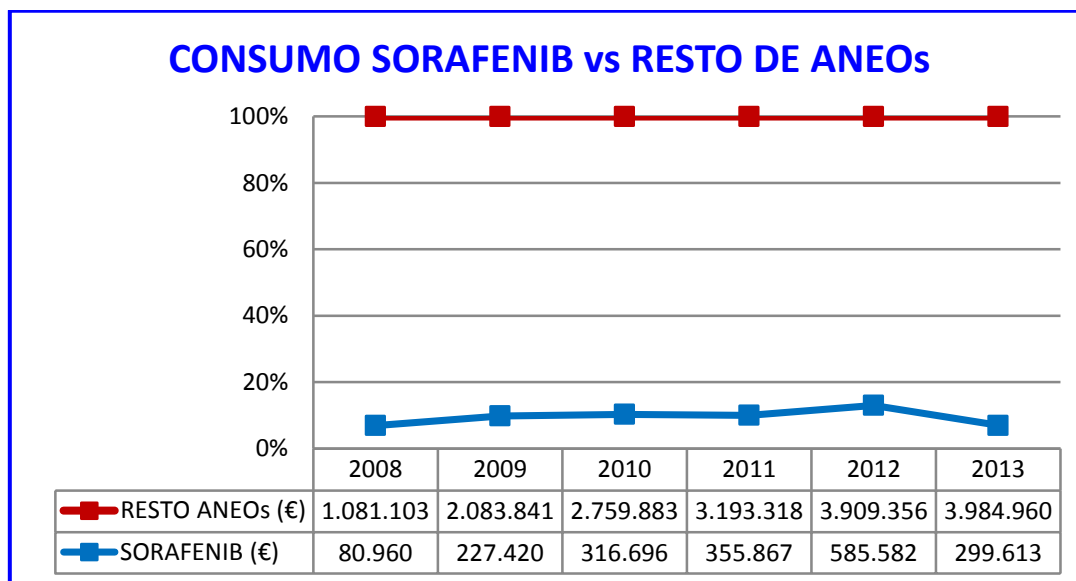


Gráfico 30. Consumo de sorafenib vs resto de ANEOs

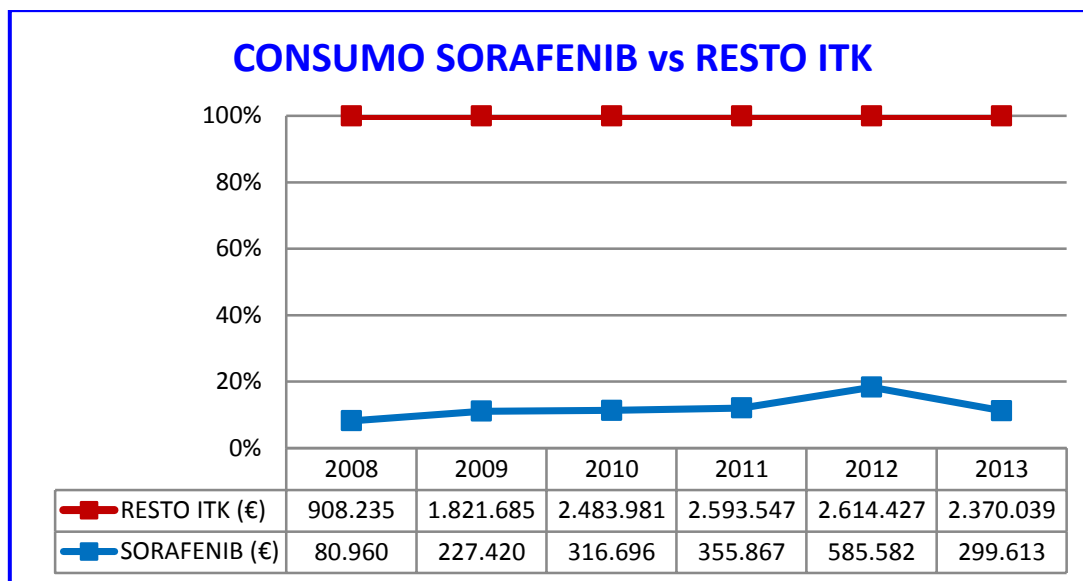


Gráfico 31. Consumo de sorafenib vs resto de ITK

5.7.3.2 Consumo por servicios clínicos

El servicio que utiliza mayoritariamente sorafenib es el Servicio de Digestivo seguido del Servicio de Urología, Oncología Médica y Endocrinología.

A continuación se muestran los datos desglosados por servicio clínico:

- El Servicio de Digestivo ha consumido un total de 1.262.628 €, con una media anual de 210.438 € y un máximo de 274.938 € en 2011.
- El Servicio de Urología ha consumido un total de 267.888 €, con una media de 53.577 € y un máximo de 198.810 € en 2012
- El Servicio de Oncología Médica ha consumido un total de 172.514 €, con una media de 34.502 € y un máximo de 52.193 € en 2010.
- El Servicio de Endocrinología ha consumido un total de 163.108 €, con una media de 32.621 € y un máximo de 110.072 € en 2012.

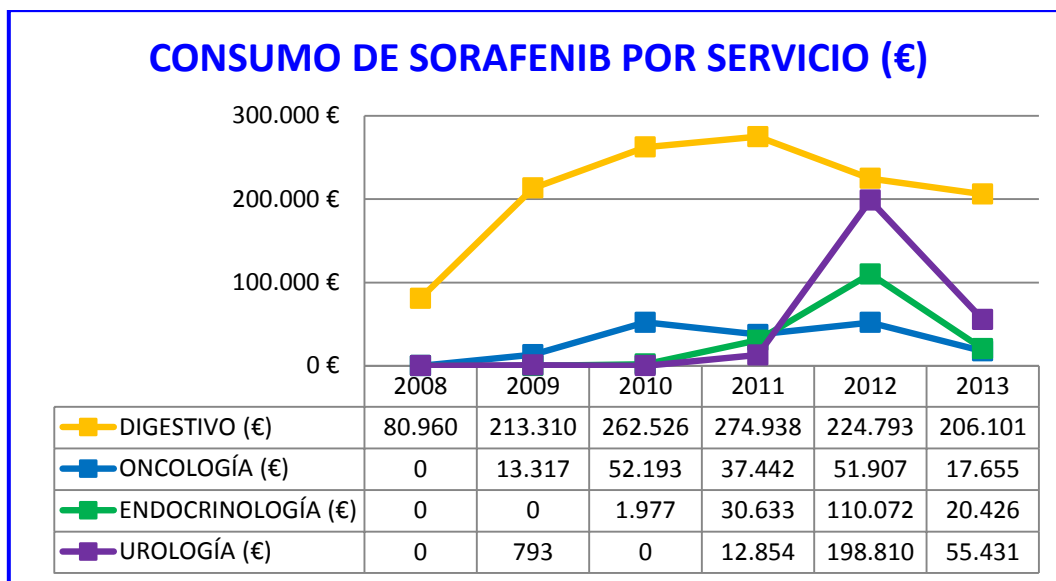


Gráfico 32. Consumo de sorafenib por servicios en HUPH

La distribución del consumo por servicios clínicos, parte de una situación en 2008 en que el 100% del consumo se corresponde con el Servicio de Digestivo. En los años sucesivos los otros tres servicios han incrementado su porcentaje de consumo hasta llegar a 2012, año en el que el reparto de consumo es algo más equitativo como vemos en Gráfico 33:



Gráfico 33. Distribución del consumo de sorafenib por servicios clínicos en 2012

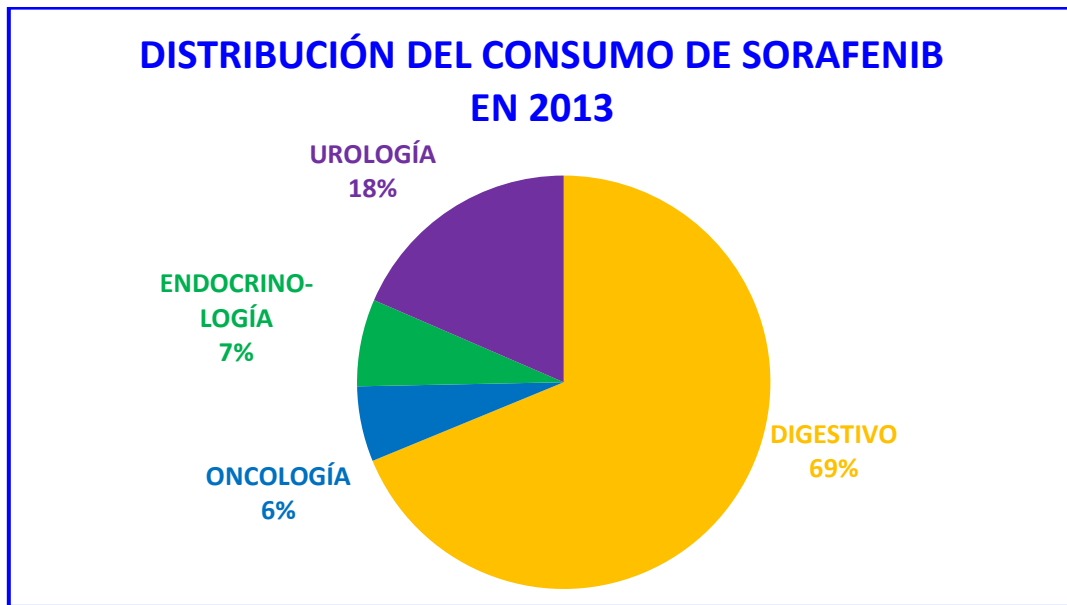


Gráfico 34. Distribución del consumo de sorafenib por servicios clínicos en 2013

Aunque en 2012 el consumo estaba más repartido, en 2013, el Servicio de Digestivo vuelve a ser claramente mayoritario.

Respecto a los pacientes tratados, en la siguiente gráfica vemos la distribución por servicio clínico:

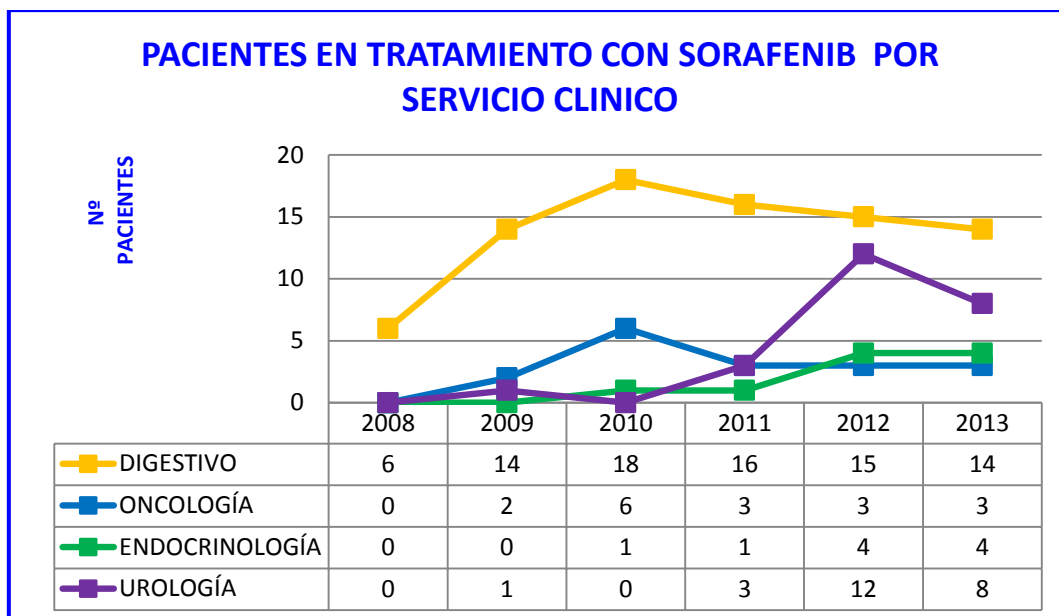


Gráfico 35. Pacientes tratados con sorafenib por servicios clínicos en HUPH

5.7.3.3. Consumo por indicaciones

Las indicaciones en que se ha utilizado sorafenib las vemos en el siguiente gráfico:

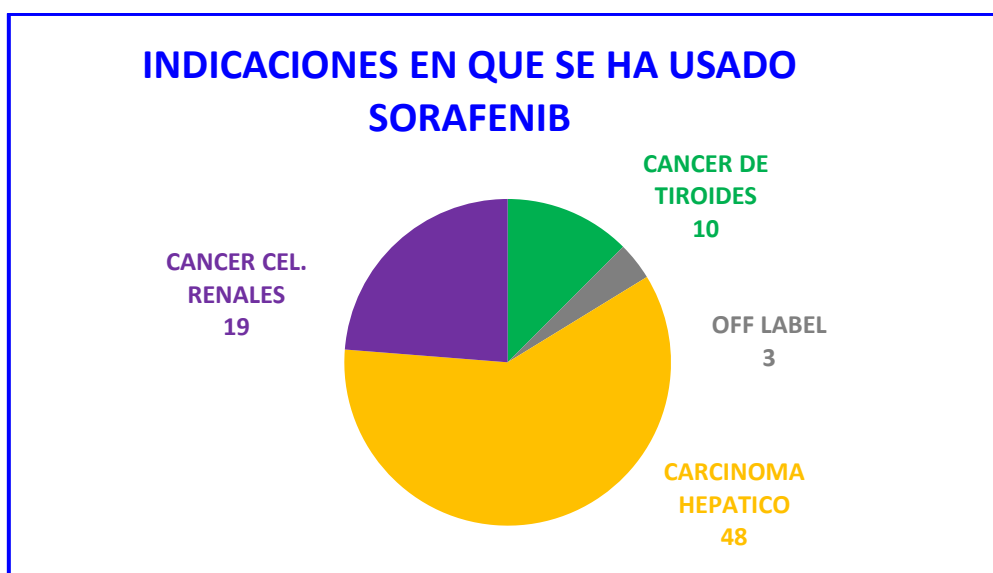


Gráfico 36. Indicaciones en las que se ha usado sorafenib en el HUPH

A continuación vemos las indicaciones desglosadas por servicio clínico:

- El Servicio de Digestivo únicamente lo ha usado en la indicación de carcinoma hepático
- El Servicio de Urología que también tiene una única indicación que es carcinoma de células renales avanzado
- El Servicio de Oncología Médica tiene un abanico más amplio de actuación en la práctica clínica habitual que los dos servicios anteriores, lo cual se refleja en la mayor variedad de indicaciones en que han utilizado sorafenib, aunque es el que menos pacientes ha tratado. Tres de las indicaciones no se ajustan a Ficha Técnica y se verán en el apartado correspondiente.

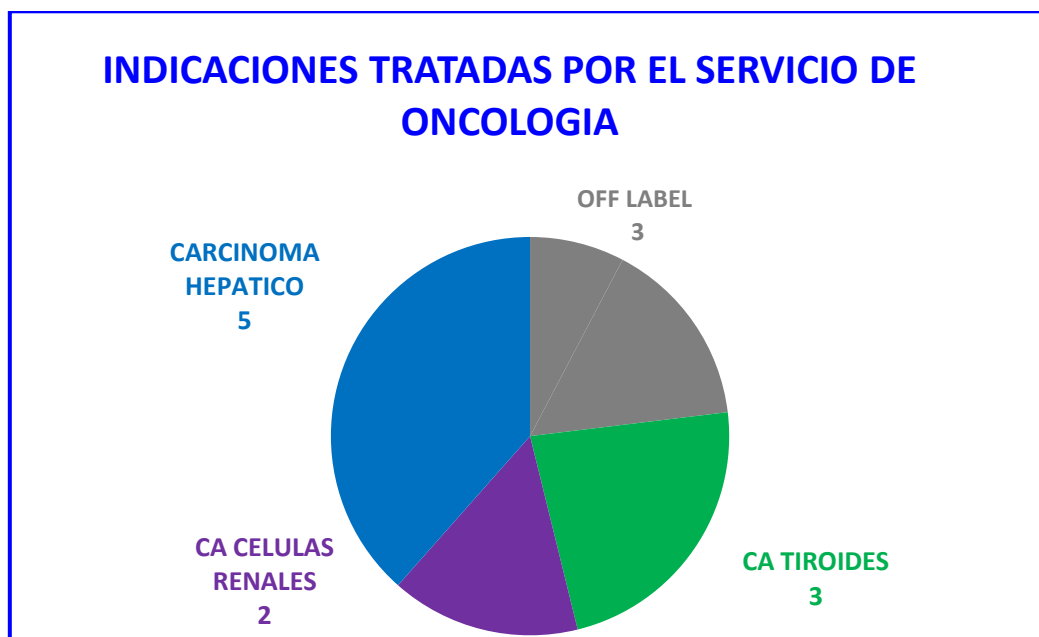


Gráfico 37. Indicaciones tratadas con sorafenib por el servicio de Oncología

- Por último el Servicio de Endocrinología también ha utilizado sorafenib únicamente en el tratamiento de cáncer de tiroides avanzado.

Desglosado por indicación:

- El carcinoma hepático ha sido la indicación en que mayoritariamente se ha utilizado sorafenib, con un total de 48 pacientes, de los cuales 43 los ha tratado el Servicio de Digestivo y 5 Oncología Médica. De los 48 pacientes, 35 lo han usado como primera opción de tratamiento y 13 después de quimioembolización.
- El cáncer de células renales se ha usado en 19 pacientes, 17 de ellos por el Servicio de Urología y 2 por Oncología Médica. La mayoría de ellos en 2ª línea después del fracaso de sunitinib, o interferón alfa en dos casos y pazopanib en un caso.

5.7.3.4 Consumo por indicaciones fuera de Ficha Técnica

Sorafenib se ha usado en condiciones FFT en 3 pacientes: dos en GIST y uno en tumor desmoplásico, todos tratados por el servicio de Oncología Médica.

En uno de los casos de GIST se utilizó en 3ª línea y en el tumor desmoplásico en 4ª línea. En ambos casos se suspendió al mes de empezar el tratamiento por falta de eficacia.

El otro paciente en que fue utilizado en GIST después de 5 líneas previas y ha sido capaz de estabilizar la enfermedad después de diez meses de tratamiento, con el que sigue en la actualidad.

5.7.4. Sunitinib

Sunitinib se autorizó en España en agosto de 2006. La fecha que figura como alta en la base de datos del SF del HUPH es en 20 de noviembre de 2006.

Es un inhibidor de los receptores del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR α y PDGFR β), de los receptores de los factores de crecimiento del endotelio vascular (VEGFR1, VEGFR2 y VEGFR3), del receptor de factor de células madre (KIT), de la tirosina quinasa 3 (FLT3), del factor estimulador de colonias (CSF-1R), y del receptor del factor neurotrófico derivado de la línea celular glial (RET). Dispone de un metabolito con potencia similar al fármaco inicial, que supone entre un 23 y un 37% de la exposición total del fármaco.

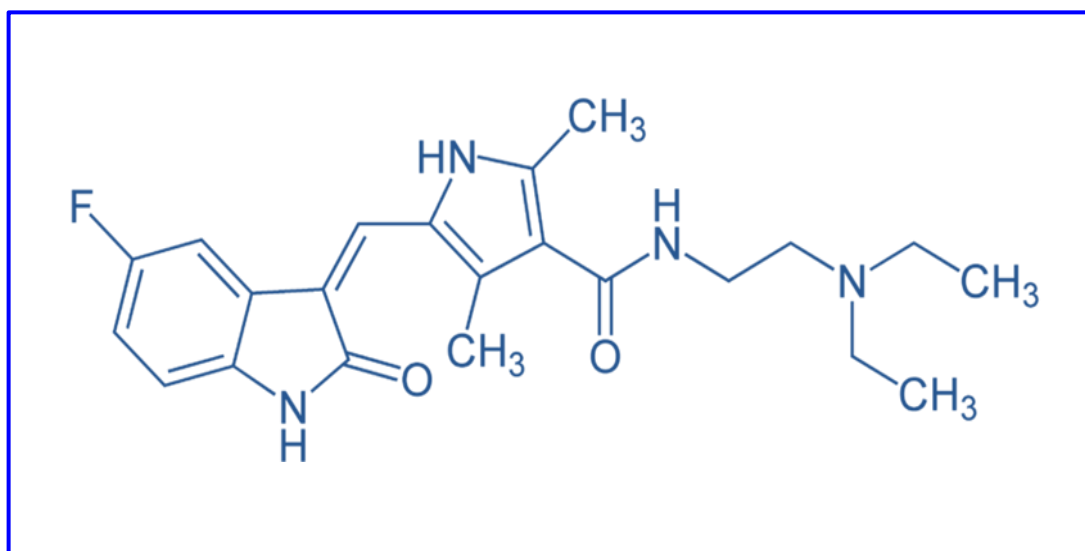


Ilustración 40. Estructura molecular de sunitinib

Está aprobado para su uso en:

- Tratamiento de pacientes adultos con tumores GIST no resecables y/o metastásicos en segunda línea, es decir, después del fracaso al tratamiento con imatinib por resistencia o intolerancia
- Tratamiento de pacientes adultos con carcinoma de células renales avanzado o metastásico
- Tratamiento de pacientes adultos con tumores neuroendocrinos pancreáticos diferenciados, no resecables o metastásicos.

Aunque sunitinib se introdujo en la Guía Farmacoterapéutica del HUPH poco después de haber sido registrado en España, se empezó a dispensar a pacientes no ingresados en abril de 2008, al entrar en vigor la Resolución 213/08 de la Comunidad de Madrid comentada anteriormente.

5.7.4.1. Consumos generales

Sunitinib se ha utilizado en un total de 78 pacientes en el HUPH:

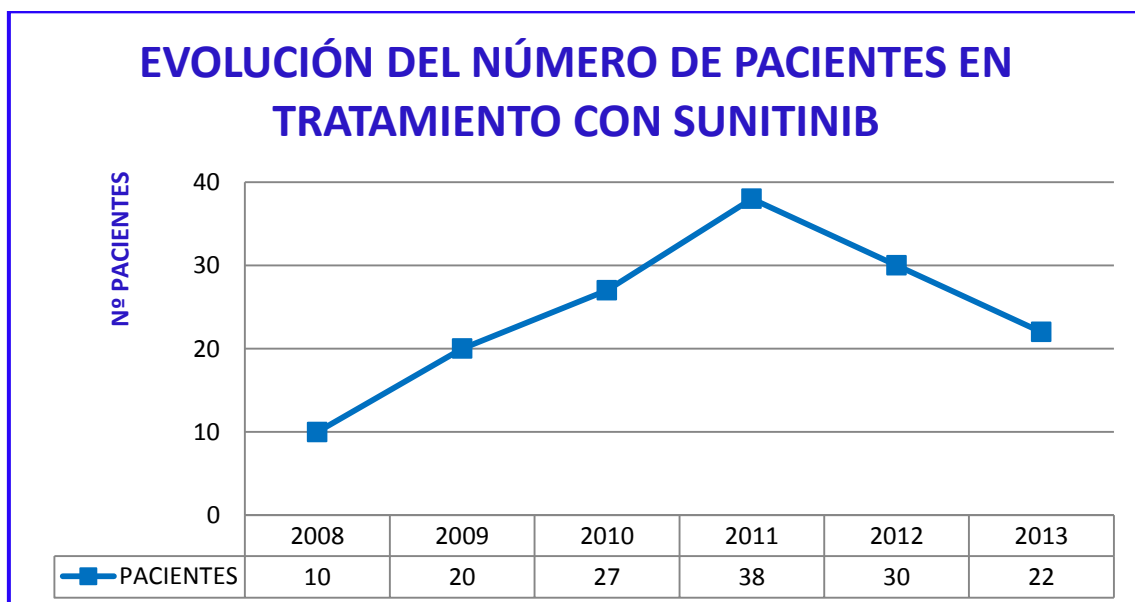


Gráfico 38. Evolución del número de pacientes externos en tratamiento con sunitinib en HUPH

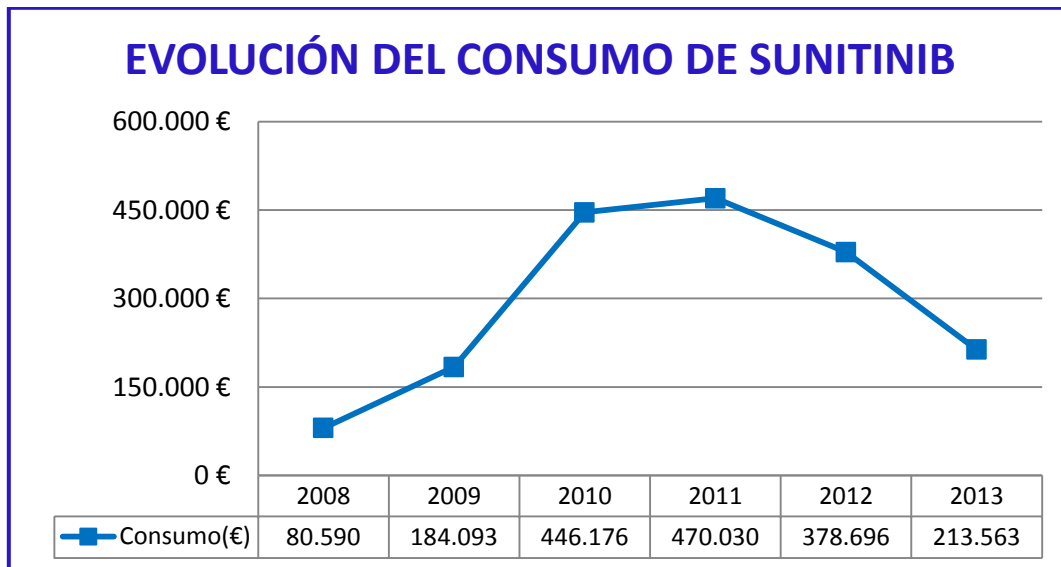


Gráfico 39. Evolución del consumo de sunitinib en HUPH

En la Tabla 10 vemos el porcentaje que ha supuesto el consumo de imatinib respecto al resto de ITK y respecto al resto de ANEOs durante el tiempo del estudio:

CONSUMO	% SUNITINIB vs ANEOs	% SUNITINIB vs ITK
2008	7%	8%
2009	8%	9%
2010	15%	16%
2011	13%	16%
2012	8%	12%
2013	5%	8%

Tabla 10. Porcentaje de consumo de sunitinib vs ANEOs e ITK

En los siguientes gráficos se ve la evolución:

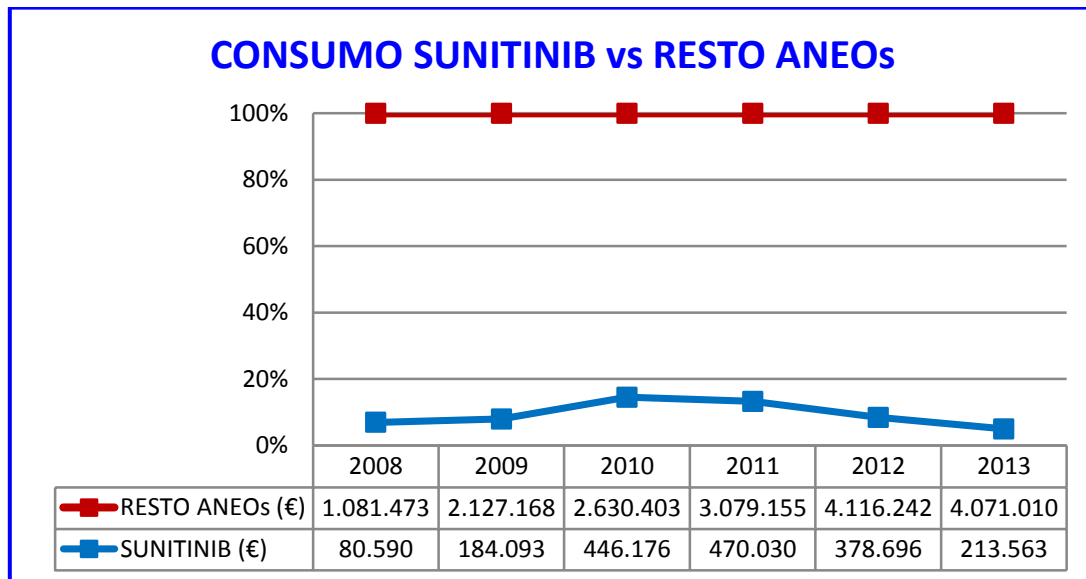


Gráfico 40. Consumo de sunitinib vs resto de ANEOs

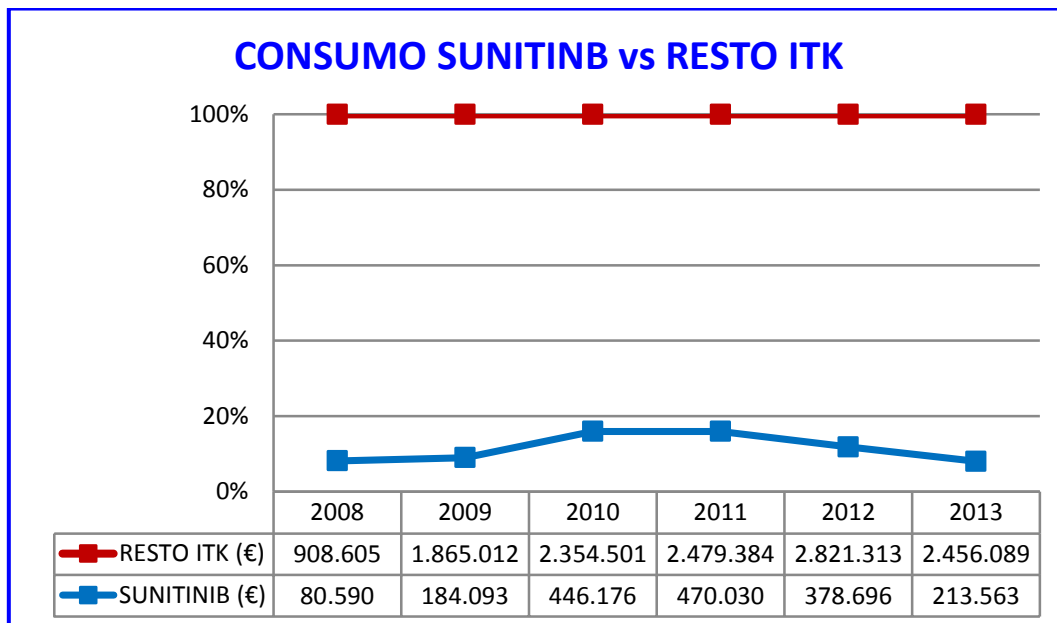


Gráfico 41. Consumo de sunitinib vs resto de ITK

5.7.4.2 Consumo por servicios clínicos

Los servicios clínicos que prescriben mayoritariamente sunitinib son Oncología Médica y Urología, como vemos en la siguiente gráfica:

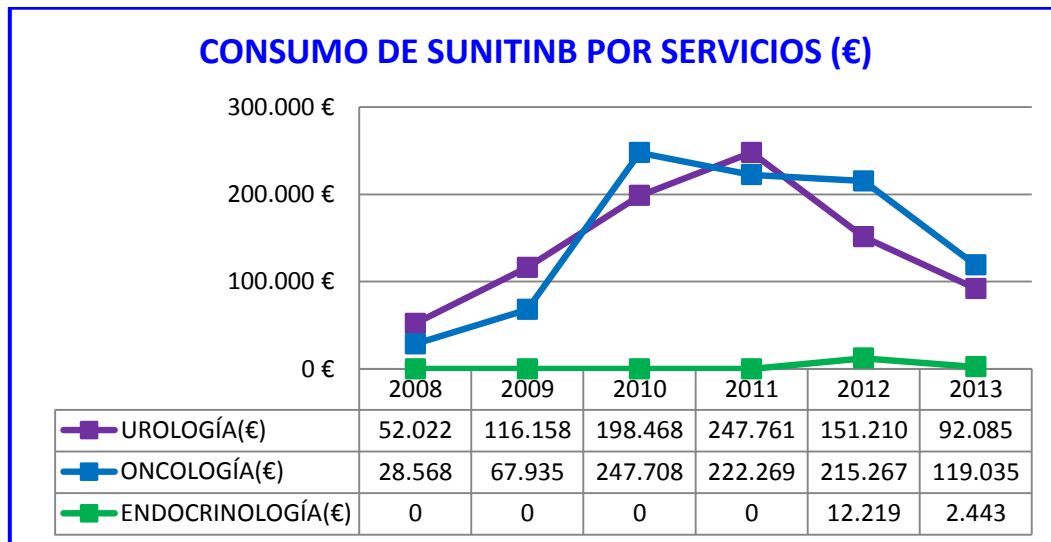


Gráfico 42. Consumo de sunitinib por servicios en HUPH

- El Servicio de Oncología Médica ha consumido un total de 900.782 €, con una media anual de 150.130 € y un máximo de 247.708 € en 2010.
- El Servicio de Urología ha consumido un total de 857.704 €, con una media anual de 142.951 € y un máximo de 247.761 € en 2011.
- El Servicio de Endocrinología se sitúa a gran distancia, con un consumo total de 14.662 € y una media de 7.331 €.

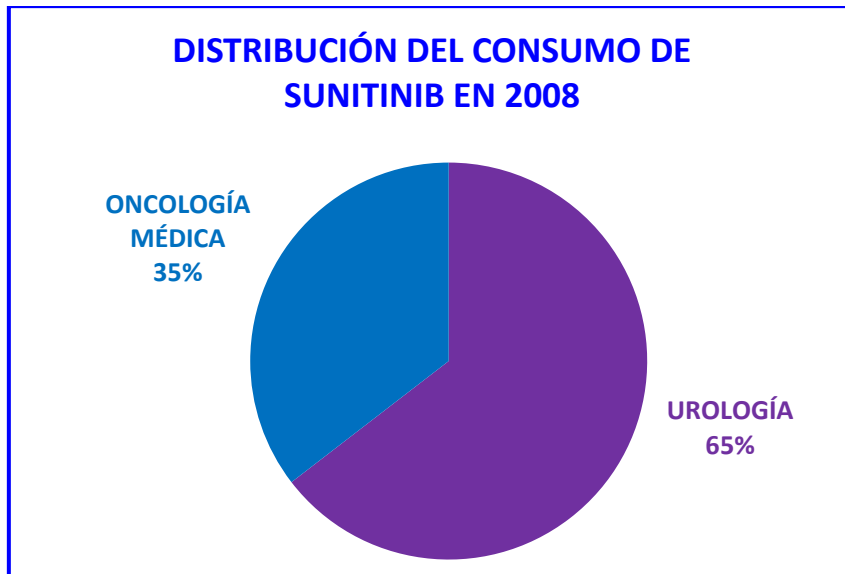


Gráfico 43. Distribución del consumo de sunitinib en 2008

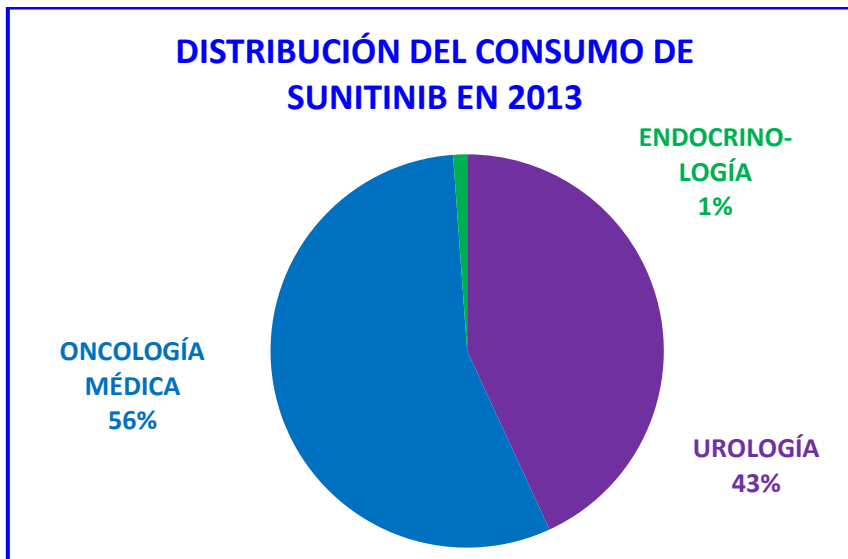


Gráfico 44. Distribución por servicios del consumo de sunitinib en 2013

En 2008 el 65% del consumo estaba a cargo del Servicio de Urología y un 35% para Oncología Médica, seis años después Oncología incrementa hasta llegar al 56% y Urología baja al 43% (Gráfico 44). Tímidamente aparece el Servicio de Endocrinología con un 1% que usa sunitinib en indicaciones que no se ajustan a Ficha Técnica como veremos en su apartado correspondiente.

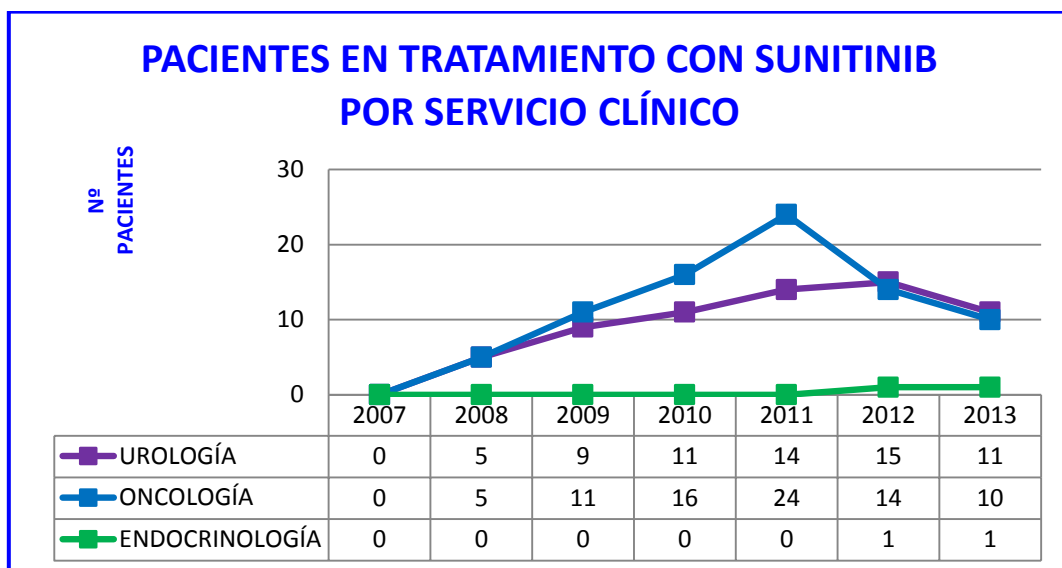


Gráfico 45 . Pacientes tratados con sunitinib en HUPH

5.7.4.3. Consumo por indicaciones

Desde 2008 hasta final de 2013 se han tratado con Sunitinib 78 pacientes, con la siguiente distribución por indicaciones:

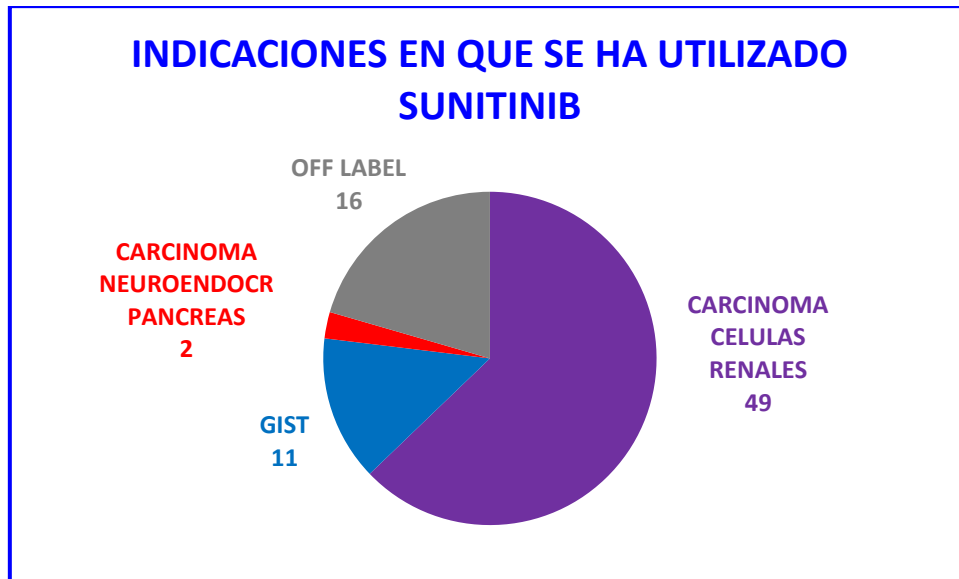


Gráfico 46. Indicaciones en las que se ha usado sunitinib

El consumo mayoritario es con diferencia el carcinoma de células renales (CCR), que se ha presentado en 49 pacientes.

A continuación vemos las indicaciones desglosadas por servicio clínico:

- El Servicio de Oncología ha utilizado sunitinib principalmente en CCR, 17 casos y en GIST, en 11 casos. Destaca el elevado número de indicaciones que no se ajustan a la Ficha Técnica y que veremos en el siguiente apartado



Gráfico 47. Indicaciones tratadas con sunitinib por el Servicio de Oncología Médica en HUPH

- El Servicio de Urología lo ha utilizado en 32 pacientes y únicamente en CCR.
- El Servicio de Endocrinología lo ha utilizado en 1 paciente en paraganglioma.

5.7.4.4 Consumo por indicaciones fuera de Ficha Técnica

Sunitinib se ha usado en un 21% en condiciones que no se ajustan a la Ficha Técnica. Todas ellas se han usado por el Servicio de Oncología Médica excepto el caso del paraganglioma de Endocrinología. El Servicio de Urología no ha utilizado sunitinib en estas condiciones.

Lo vemos en el siguiente gráfico:



Gráfico 48. Indicaciones en que se ha usado sunitinib FFT en HUPH

Todos han sido casos de un paciente, excepto en el carcinoma neuroendocrino y tumor carcinoide de intestino delgado que ha habido tres pacientes de cada indicación.

Se trataron 16 casos, 10 hombres y 6 mujeres, con una edad media al diagnóstico de 46 años.

Se ha utilizado en 1ª línea de tratamiento en el caso del vipoma pancreático en combinación con lanreótido durante 6 meses, al cabo de los cuales progresó la enfermedad y se pasó a la siguiente línea de tratamiento.

Dos pacientes recibieron sunitinib en 2ª línea, ambos con tumor carcinoide, uno de ellos durante nueve meses y otro cuatro meses. En el primer caso se suspendió por progresión y se pasó a 3ª línea con everolimus; en el segundo no existen registros en la historia clínica sobre la evolución del paciente.

En cinco pacientes se ha utilizado en 3ª línea (dos con carcinoma neuroendocrino, tumor carcinoide de intestino delgado, carcinoma sarcomatoide, y sarcoma sinovial) en los dos últimos casos sólo recibieron tratamiento durante un mes, por progresión de la enfermedad.

El paciente del carcinoma sarcomatoide falleció al mes siguiente de ser suspendido el tratamiento.

Los dos pacientes con carcinoma neuroendocrino y el de tumor carcinoide recibieron sunitinib durante una media de cinco meses, al final de los cuales se suspendió por progresión de la enfermedad.

En el paciente de carcinoma de pulmón se utilizó en 4ª línea sin éxito, pues solo estuvo un mes de tratamiento y falleció dos meses más tarde.

En tres pacientes se utilizó en 5ª línea (cordoma, liposarcoma y melanoma), no siendo eficaz en ninguno de ellos, pues en el cordoma y melanoma los pacientes fallecieron al mes de empezar el tratamiento. En el caso del liposarcoma fue algo más eficaz pero la enfermedad acabó progresando después quince meses de tratamiento.

De los pacientes restantes el paciente con carcinoma mamario llegó al tratamiento con sunitinib después de numerosas líneas previas, pero no encontramos datos de evolución en la historia clínica.

El paciente con hepatocarcinoma recibió sunitinib durante un mes y falleció a continuación.

Uno de los pacientes con carcinoma neuroendocrino recibió medicación durante menos de un mes y le fue suspendida por progresión.

El paciente con paraganglioma recibió sunitinib durante dos años, al cabo de los cuales acabó falleciendo.

5.7.5 Dasatinib

Dasatinib se autorizó en España en noviembre de 2006. La fecha de alta en la base de datos del SF de HUPH es el 13 de junio de 2006, aunque la dispensación a pacientes externos comenzó con la Resolución 869/08 de la Comunidad de Madrid ya comentada.

Dasatinib es un inhibidor de la actividad de la quinasa BCR-ABL y de las quinasas de la familia SRC junto con otras quinasas oncogénicas específicas incluyendo c-KIT, los receptores quinasa de las efrinas (EPH) y el receptor del PDGF- β . Dasatinib es un inhibidor potente de la quinasa BCR-ABL. Se une no sólo a la conformación inactiva de la enzima BCR-ABL, sino también a la activa.

In vitro, dasatinib es activo en líneas celulares representativas de variantes de leucemia sensibles y resistentes a imatinib. Los estudios preclínicos demuestran que dasatinib puede superar la resistencia a imatinib resultante de la sobreexpresión de BCR-ABL, mutaciones del dominio de BCR-ABL quinasa, activación de las vías de señalización alternativas que afectan a las quinasas de la familia de SRC y la sobreexpresión del gen *mdr* de resistencia múltiple.

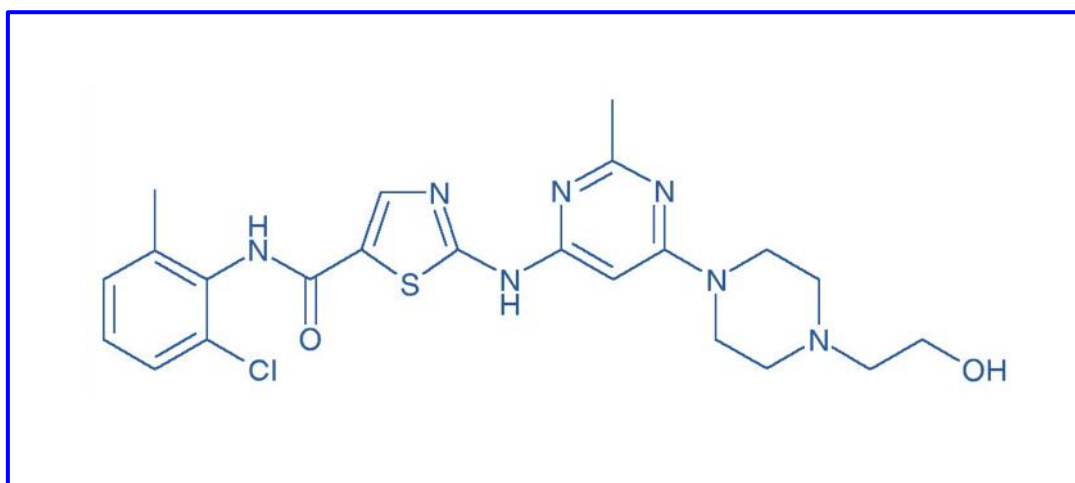


Ilustración 41. Estructura molecular de dasatinib

Está aprobado para su uso en:

- Tratamiento de pacientes con LMC Ph+ FC de nuevo diagnóstico
- Tratamiento de pacientes con LMC FC, acelerada o blástica con resistencia o intolerancia a tratamientos previos, incluido imatinib
- LLA Ph+ y crisis blástica linfoide procedente de LMC con resistencia o intolerancia al tratamiento previo

5.7.5.1. Consumos generales

Se ha utilizado dasatinib en un total de 22 pacientes cuya evolución queda reflejada en el Gráfico 49:

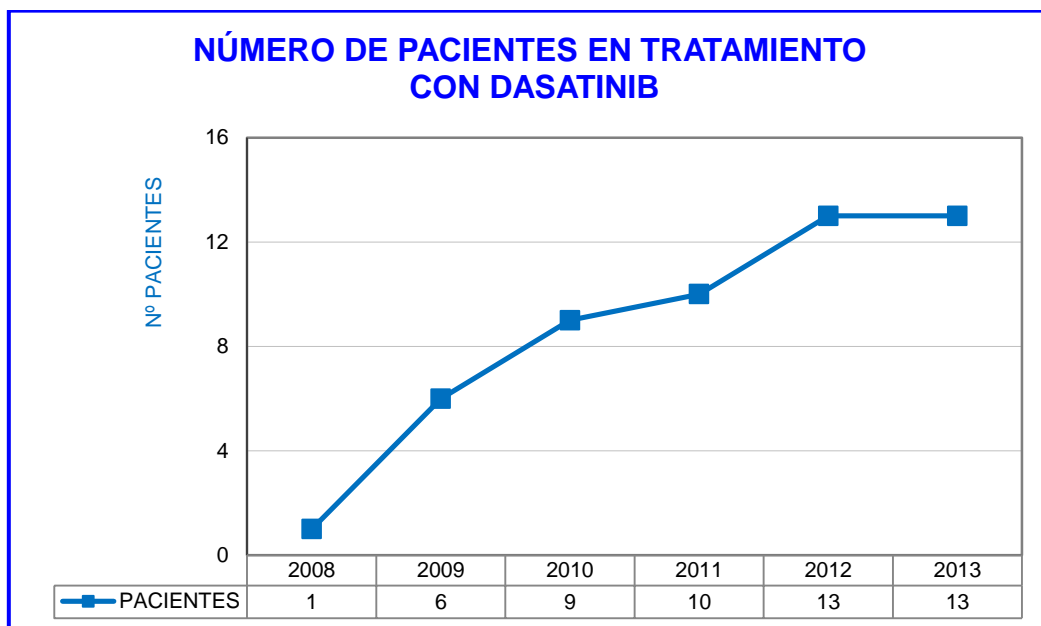


Gráfico 49. Evolución del número de pacientes externos en tratamiento con dasatinib en el HUPH

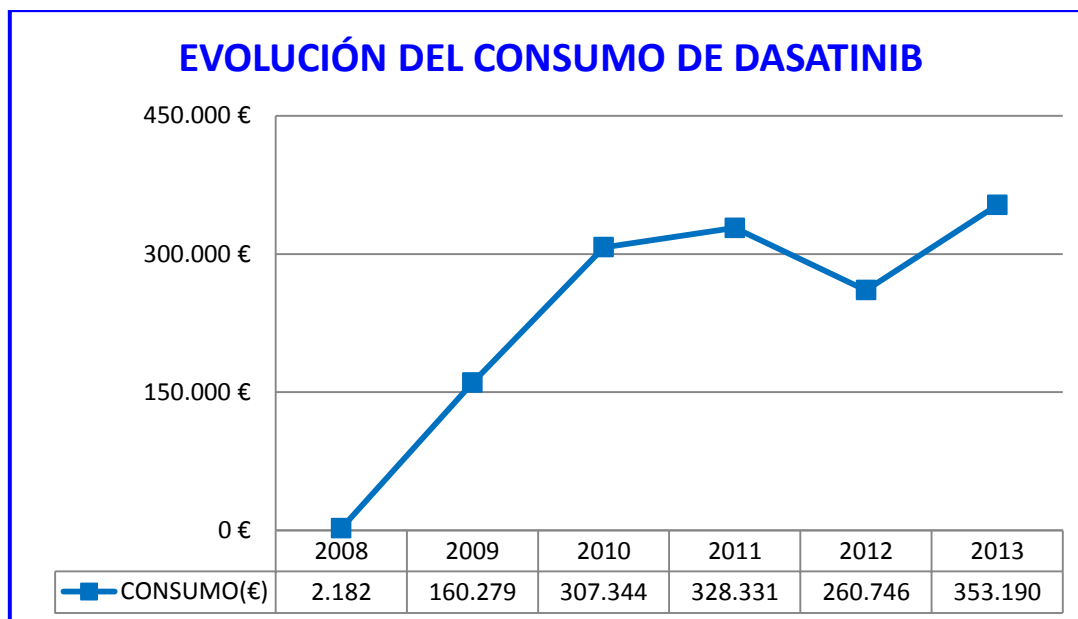


Gráfico 50. Evolución del consumo de dasatinib en HUPH

En la Tabla 11 vemos el porcentaje que ha supuesto el consumo de dasatinib respecto al resto de ITK y respecto al resto de ANEOs durante el tiempo del estudio:

CONSUMO	% DASATINIB vs ANEOs	% DASATINIB vs ITK
2008	0,2%	0,2%
2009	7%	8%
2010	10%	11%
2011	9%	11%
2012	6%	8%
2013	8%	13%

Tabla 11. Porcentaje de consumo de dasatinib vs ANEOs e ITK

En los siguientes gráficos se ve la evolución:

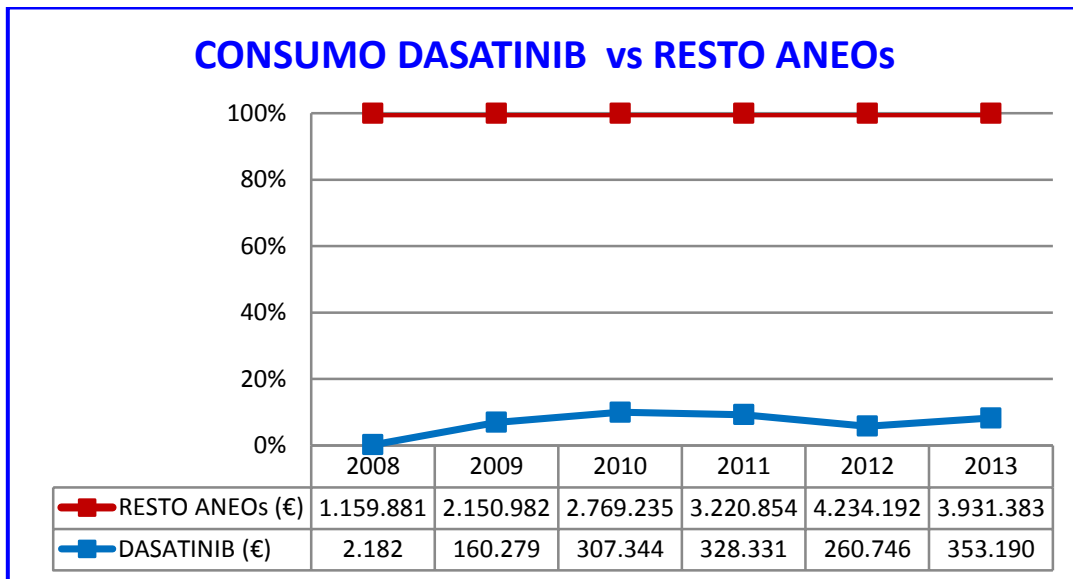


Gráfico 51. Consumo de dasatinib vs resto de ANEOs

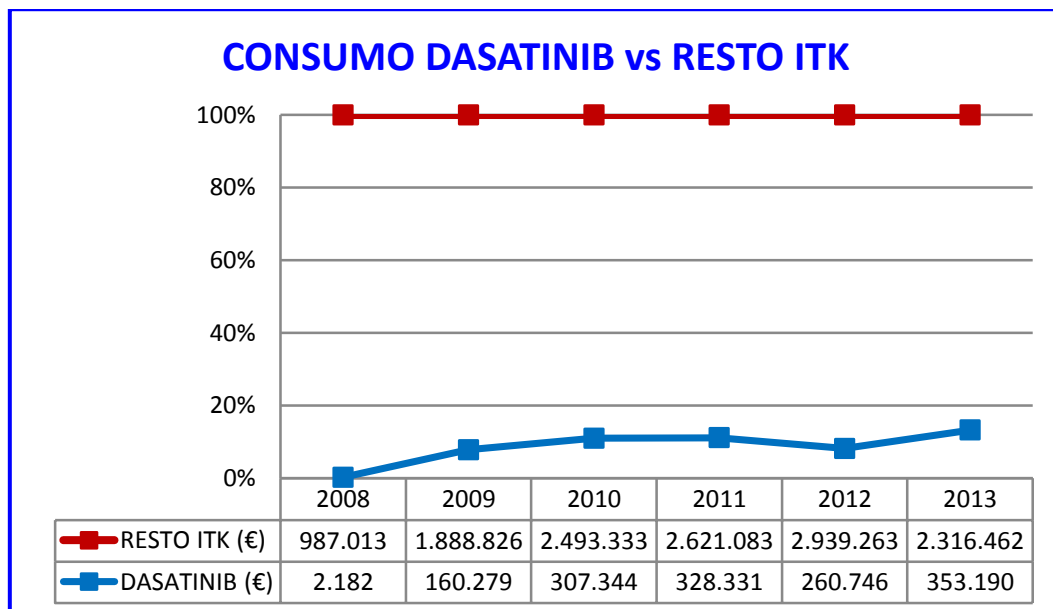


Gráfico 52. Consumo de dasatinib vs resto de ITK

5.7.5.2. Consumo por servicios clínicos

El único servicio prescriptor de dasatinib ha sido el Servicio de Hematología, con un total de 1.412.072 €, una media anual de 235.345 € y un máximo de 353.190 € en el último año.

5.7.5.3 Consumo por indicación

Dasatinib se ha utilizado en un total de 22 pacientes cuya distribución vemos en el siguiente gráfico:

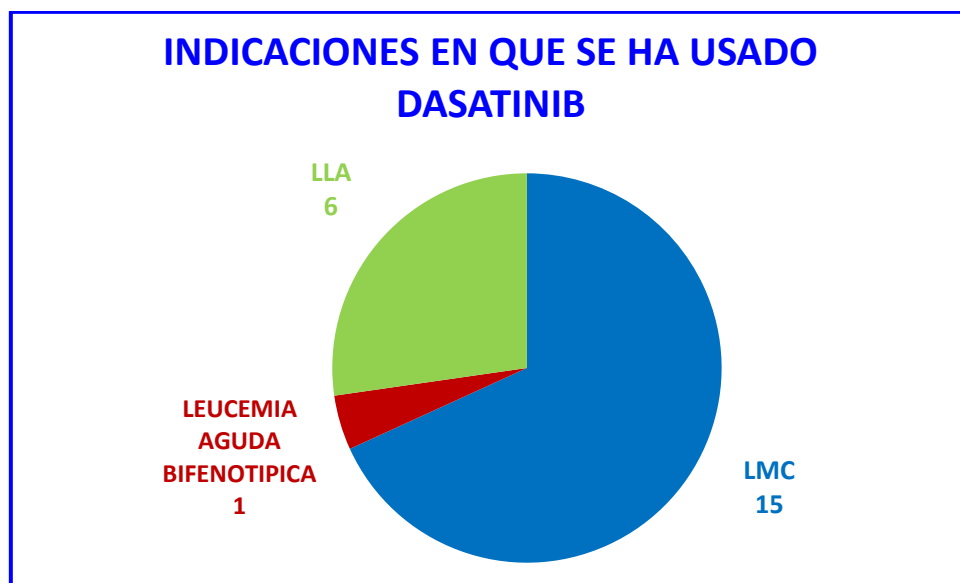


Gráfico 53. Indicaciones en que se ha usado dasatinib en HUPH

Respecto a los casos de LLA, en todos ellos dasatinib fue empleado después de tratamientos previos, como quimioterapia, trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) e imatinib.

En el caso de la LMC, se utilizó en 5 pacientes en primera línea, en 6 pacientes en segunda línea, después de intolerancia a imatinib, en 3 pacientes con recidiva post TPH y 1 paciente en recaída con imatinib.

En la leucemia aguda bifenotípica se usó en segunda línea, después del fracaso de imatinib.

Dasatinib no se ha usado en indicaciones diferentes a leucemia.

5.7.6. Nilotinib

Nilotinib se autorizó en España en diciembre de 2007 y se comenzó a utilizar en el HUPH en septiembre de 2008.

Es un inhibidor potente de la actividad de la tirosina quinasa ABL de la oncoproteína BCR-ABL. Se une con alta afinidad al lugar de unión del ATP y mantiene la actividad frente a formas mutantes de BCR-ABL resistentes a imatinib. Como consecuencia de esta actividad bioquímica, nilotinib inhibe de forma selectiva la proliferación e induce la apoptosis en líneas celulares y en células leucémicas primarias con cromosoma Ph+, de pacientes con LMC.

Nilotinib también inhibe las tirosina quinasas de los receptores PDGF, KIT y Ephin, a las que inhibe a concentraciones dentro del intervalo alcanzado tras la administración oral, a las dosis terapéuticas recomendadas para el tratamiento de la LMC.

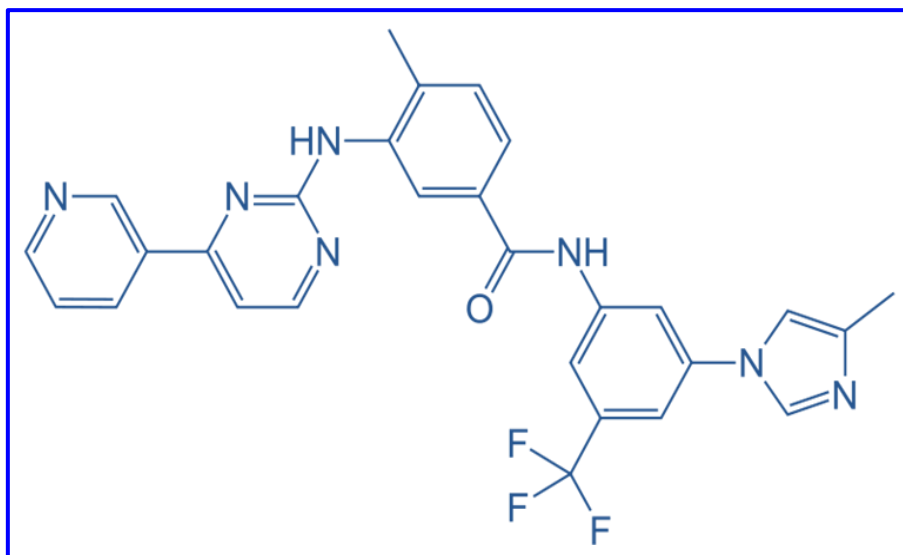


Ilustración 42. Estructura molecular de nilotinib

Está aprobado para su uso en:

- Tratamiento de pacientes adultos con LMC Ph+ de nuevo diagnóstico, en fase crónica. Mantiene la actividad frente a 32/33 formas mutantes de BCR-ABL resistentes a imatinib.

5.7.6.1. Consumos generales

En comparación con imatinib, el uso de nilotinib en HUPH ha sido mucho menor, sólo se ha utilizado en 15 pacientes.

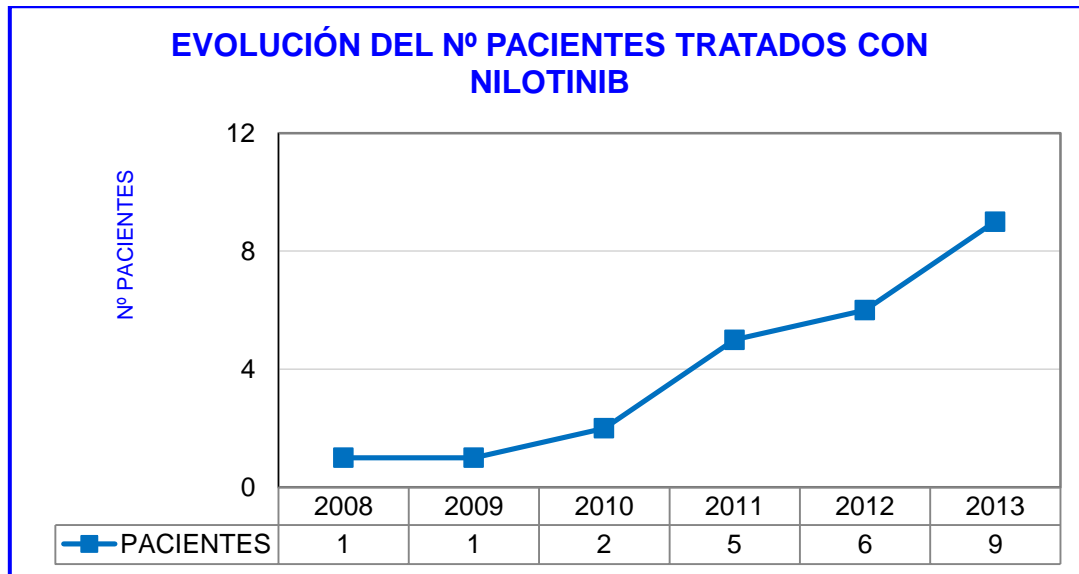


Gráfico 54. Evolución de los pacientes tratados con nilotinib en HUPH

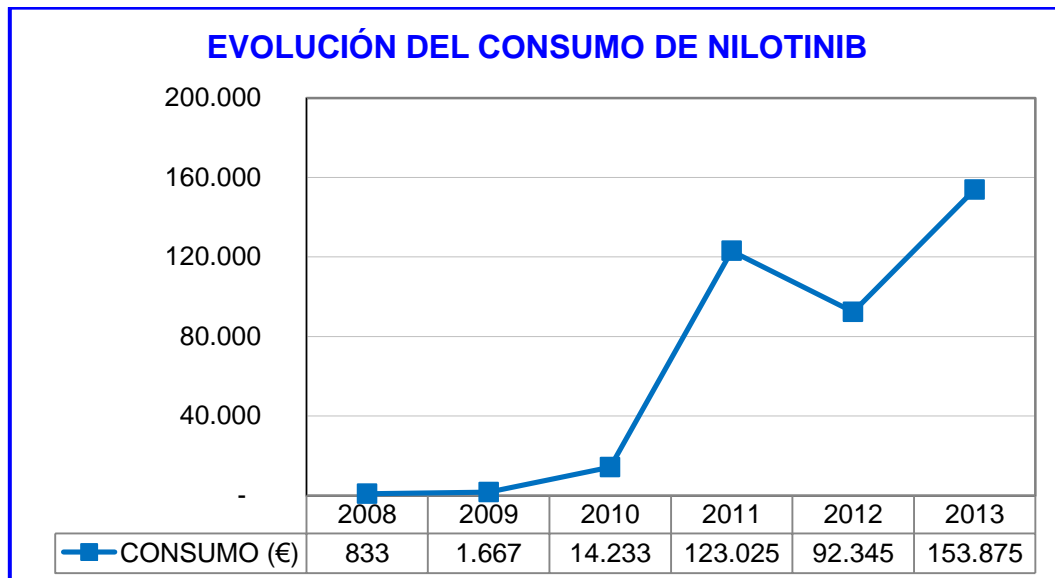


Gráfico 55. Evolución del consumo de nilotinib en HUPH

En la siguiente tabla vemos el porcentaje que ha supuesto el consumo de nilotinib respecto al total de ITK y de ANEOs:

CONSUMO	% NILOTINIB vs ANEOs	% NILOTINIB vs ITK
2008	0,1%	0,1%
2009	0,1%	0,1%
2010	0,5%	1%
2011	3%	4%
2012	2%	3%
2013	4%	6%

Tabla 12. Porcentaje de consumos de nilotinib vs ANEOs e ITK

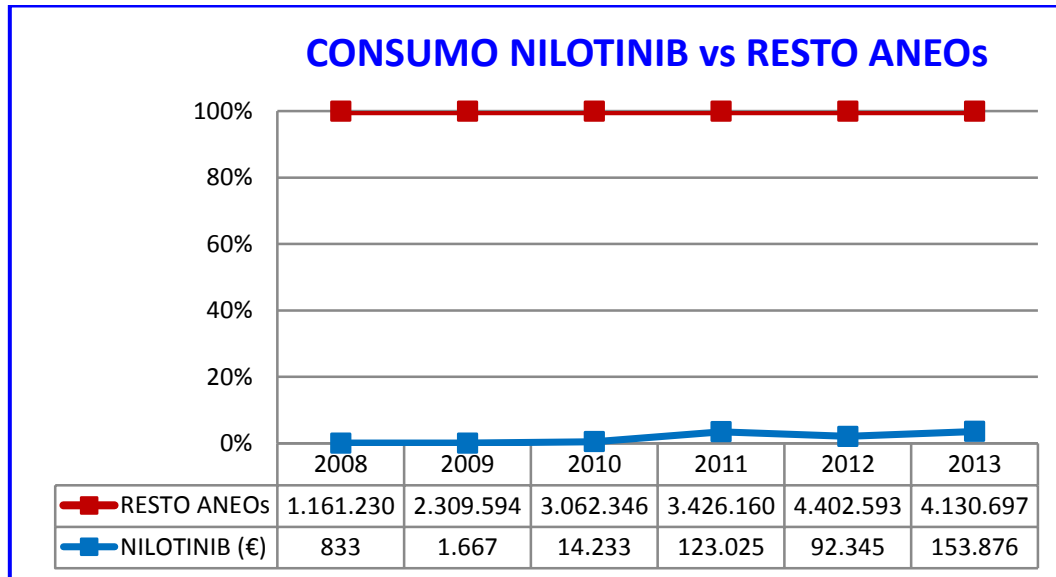


Gráfico 56. Consumo de nilotinib vs total ANEOs

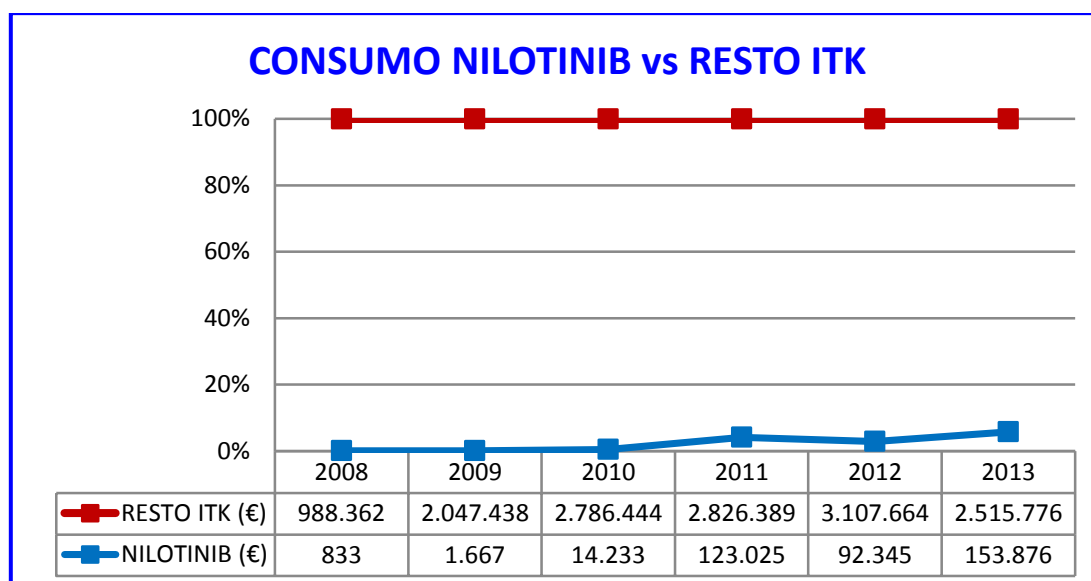


Gráfico 57. Consumo de nilotinib vs total de ITK

Como vemos, el consumo de nilotinib es muy bajo en relación al resto de los de su grupo.

5.7.6.2 Consumo por servicios clínicos

Los dos únicos servicios que han prescrito nilotinib en este tiempo han sido Hematología y Oncología Médica (Gráfico 58 y Gráfico 59).

- El Servicio de Hematología ha consumido un total de 350.865 €, que ha sido ascendente durante el último año, llegando a un máximo de 141.910 €.
- El Servicio de Oncología Médica ha consumido un total de 38.622 € en estos seis años, de forma bastante irregular, con un máximo de 23.322 € en 2011

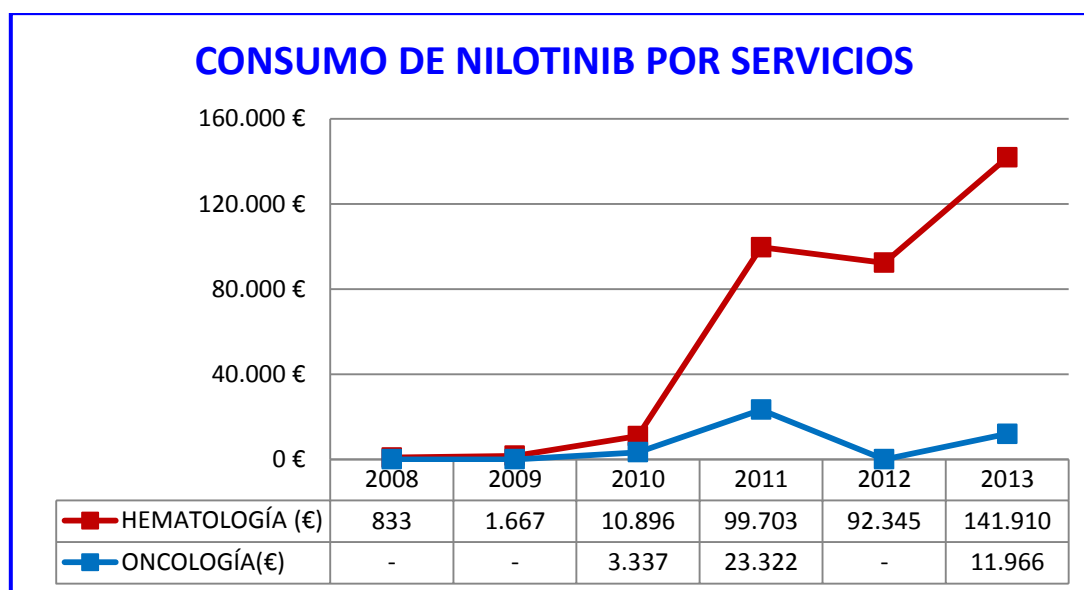


Gráfico 58. Consumo de nilotinib por servicios en HUPH

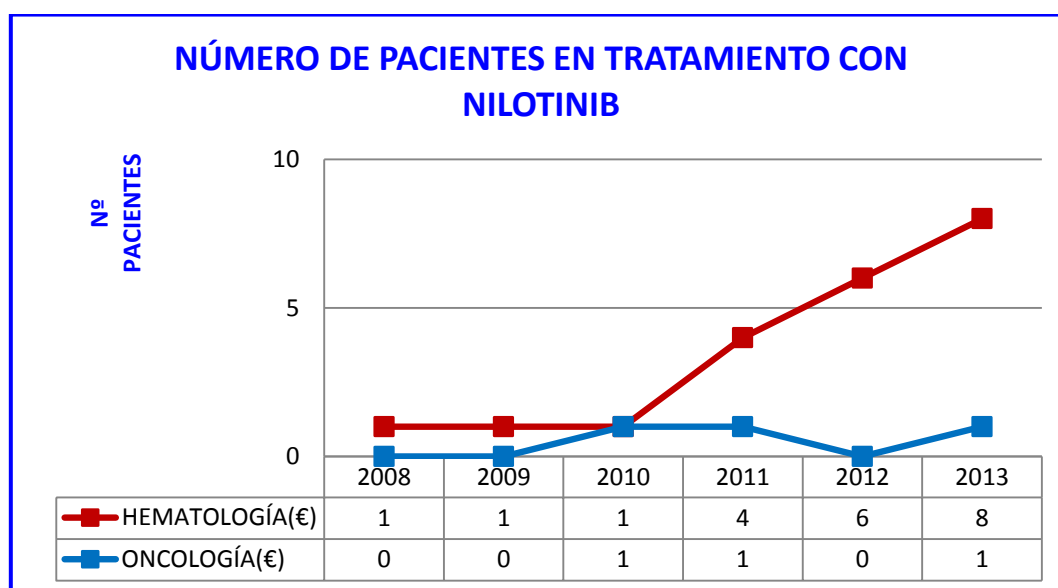


Gráfico 59. Evolución del número de pacientes en tratamiento con nilotinib en HUPH

El comienzo de uso de nilotinib es lento, durante los dos primeros años, 2008 y 2009 solo lo prescribe el Servicio de Hematología para un paciente

en 4ª línea de LMC, con larga evolución de tratamientos que incluyen quimioterapia, imatinib y dasatinib.

5.7.6.3 Consumo por indicaciones

- La principal indicación en que se ha usado nilotinib es en LMC FC, con un total de 11 casos, todos a cargo del Servicio de Hematología. Esta indicación supone el 73% del total de nilotinib y es la única que cumple Ficha Técnica, aunque no todas eran de nuevo diagnóstico.

De los 11 casos, 3 han sido en 1ª línea, 4 en 2ª, 3 en 3ª, después de tratamientos con imatinib y/o dasatinib que tuvieron que suspender por mala tolerancia o por no alcanzar los resultados esperados. El paciente que lo recibió en 4ª línea se había sometido además a quimioterapia intravenosa previa.



Gráfico 60. Distribución de indicaciones en que se ha usado nilotinib en HUPH

5.7.6.4 Consumo por indicaciones fuera de Ficha Técnica

Nilotinib se ha usado FFT en dos indicaciones (Gráfico 61):

Tres pacientes con GIST en 3ª línea después de imatinib y sunitinib que fueron tratados por el Servicio de Oncología Médica. Uno de ellos le fue suspendido el tratamiento a los pocos días de empezar por efectos adversos gastrointestinales. El segundo paciente recibió nilotinib durante tres meses y se suspendió por progresión pasando a siguientes líneas de tratamiento. El tercero estuvo recibiendo nilotinib ocho meses al cabo de los cuales falleció por avance de la enfermedad.

Un paciente con leucemia linfocítica aguda recibió nilotinib después de imatinib, dasatinib y quimioterapia intravenosa. El tratamiento con nilotinib fue suspendido a los pocos días de empezar, por toxicidad hepática aguda.

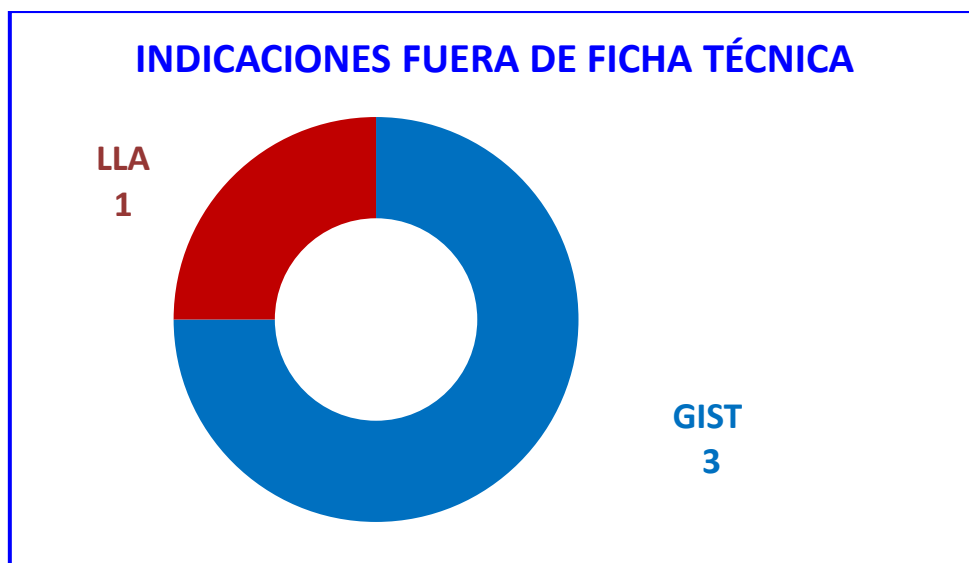


Gráfico 61. Indicaciones en que se ha usado nilotinib FFT en HUPH

5.7.7 Lapatinib

Lapatinib se autorizó en España en junio de 2008 y se comenzó a utilizar en el HUPH en enero de 2009.

Es un inhibidor de los dominios intracelulares tirosina quinasa de los receptores EGFR y HER2 con una velocidad de eliminación lenta desde estos receptores, lo que le proporciona una semivida larga.

La combinación de lapatinib y trastuzumab, otro inhibidor del HER2 y que se usa actualmente como terapia estándar contra dicho receptor, puede presentar mecanismos de acción complementarios y la posibilidad de que no se solapen mecanismos de resistencia. La combinación de lapatinib y trastuzumab presenta sinergias en experimentos *in vitro*.

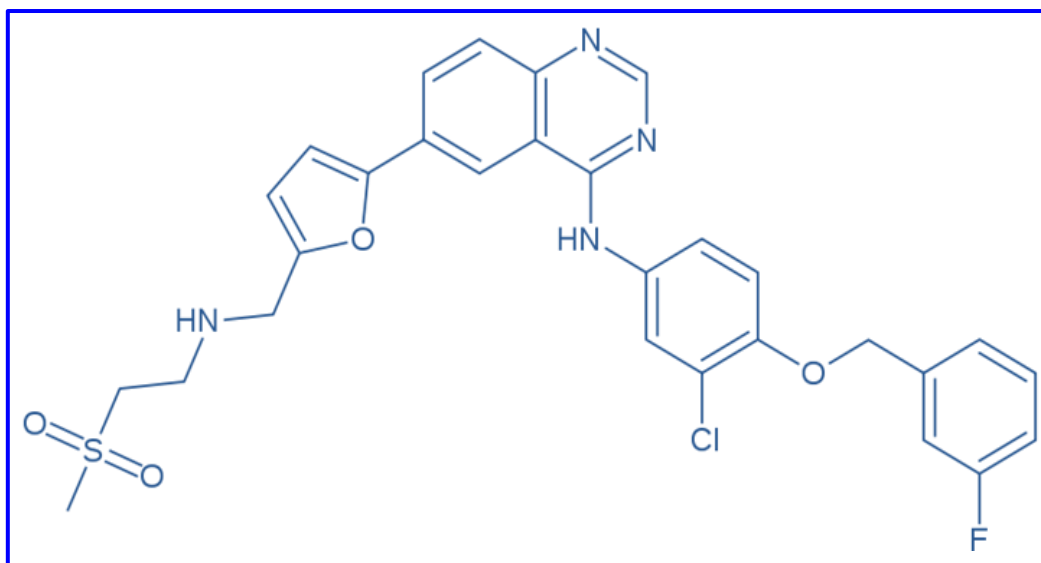


Ilustración 43. Estructura molecular de lapatinib

Está aprobado para su uso en:

- Tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama, cuyos tumores sobreexpresan HER2 en los siguientes casos:
 - en combinación con capecitabina, en pacientes con enfermedad avanzada o metastásica con progresión tras haber recibido tratamiento previo, que debe haber incluido antraciclinas y taxanos y tratamiento con trastuzumab en enfermedad metastásica.
 - en combinación con trastuzumab en pacientes con enfermedad metastásica y receptor hormonal negativo que han progresado durante tratamiento previo de trastuzumab en combinación con quimioterapia.
 - en combinación con un inhibidor de aromatasa en mujeres postmenopáusicas que padecen enfermedad metastásica con receptores hormonales positivos, para las cuales la quimioterapia no es adecuada.

5.7.7.1 Consumos generales

Se han tratado un total de 31 pacientes con dasatinib en los seis años de estudio.

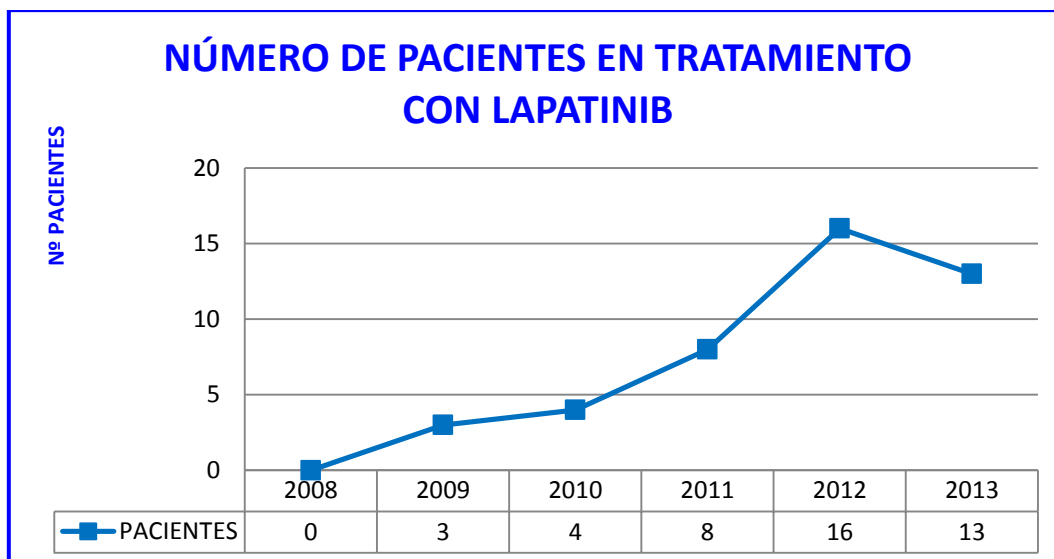


Gráfico 62. Evolución de pacientes en tratamiento con lapatinib en HUPH

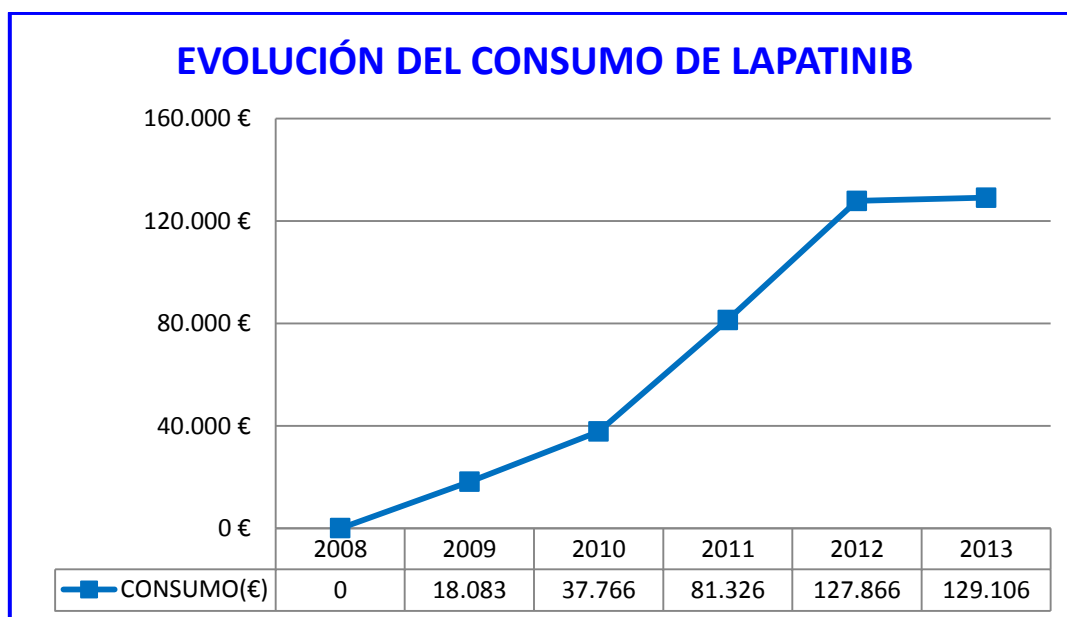


Gráfico 63. Evolución del consumo de lapatinib en HUPH

En la siguiente tabla vemos el porcentaje que ha supuesto el consumo de lapatinib respecto al total de ITK y respecto al total de ANEOs:

CONSUMO	% LAPATINIB vs ANEOs	% LAPATINIB vs ITK
2008	0,0%	0,1%
2009	0,8%	0,1%
2010	1,0%	1,3%
2011	2%	2,7%
2012	3%	4%
2013	3%	5%

Tabla 13. Porcentaje de consumo de lapatinib vs ANEOs e ITK

En el Gráfico 64 y Gráfico 65 vemos la evolución:

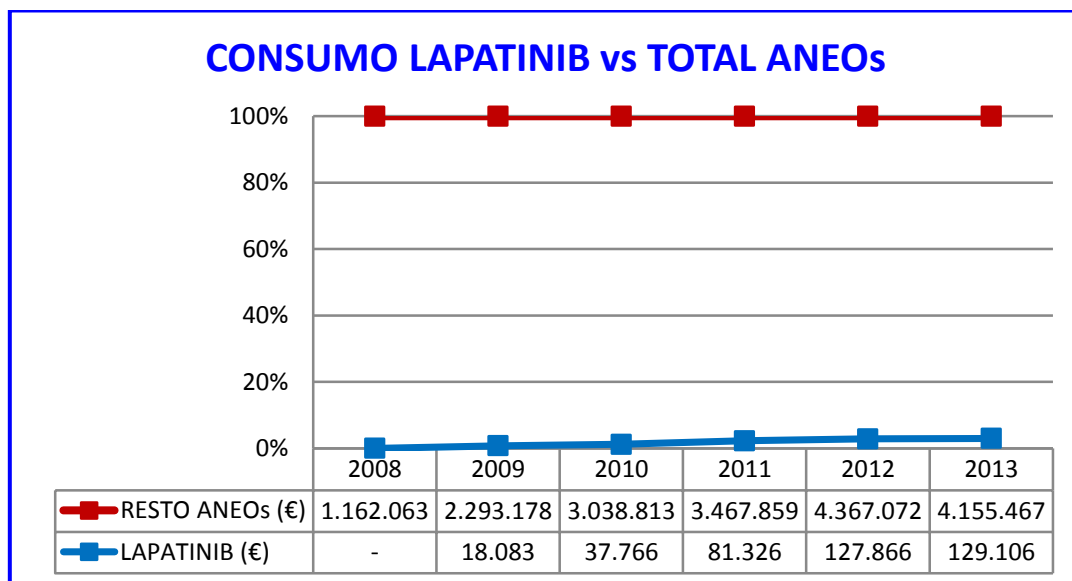


Gráfico 64. Consumo de lapatinib vs total de ANEOs

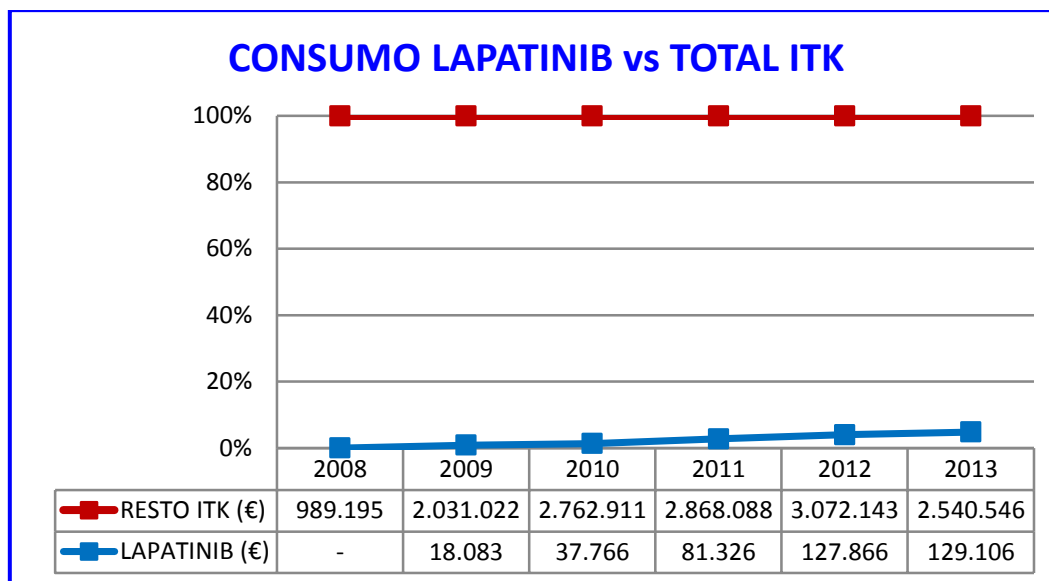


Gráfico 65. Consumo de lapatinib vs total ITK

5.7.7.2 Consumo por servicio clínico

El único servicio que ha prescrito lapatinib en estos años ha sido el Servicio de Oncología Médica, con un total de 394.147 €, con una media anual desde que empezó su consumo de 78.829 €. Ha habido una tendencia continua al alza, hasta un máximo en 2013 de 129.106 €

5.7.7.3. Consumo por indicaciones

En 30 de los pacientes la indicación era cáncer de mama HER2+ y en 1 caso la indicación era adenocarcinoma de esófago HER2+, este último caso no está aprobado en Ficha Técnica.

En ningún caso se utilizó en primera línea, si no después de probar numerosas líneas de quimioterapia previa. Once de las pacientes recibieron lapatinib en dos o más líneas a lo largo de todo su tratamiento.

Las dos combinaciones mayoritarias fueron capecitabina-lapatinib en 14 pacientes y trastuzumab-lapatinib en 9 pacientes. La combinación letrozol-lapatinib se ha usado en un solo paciente.

5.7.7.4 Consumo por indicaciones fuera de Ficha Técnica

Se ha usado en un único caso diferente de cáncer de mama, en un paciente con cáncer de esófago que expresaba el marcador HER2+, en 5ª línea y asociado a paclitaxel durante dos meses. En este tiempo la enfermedad progresa y se pasa a nueva línea con quimioterapia convencional.

Dentro del cáncer de mama, se han utilizado multitud de líneas de tratamiento en todas las pacientes que recibieron lapatinib.

De entre todas las combinaciones utilizadas, encontramos dos que no están reflejadas en Ficha Técnica y se han usado en líneas avanzadas de tratamiento:

- lapatinib/vinorelbina, en 8 pacientes
- lapatinib/gemcitabina, en 3 pacientes

Todos los pacientes que recibieron lapatinib, también recibieron un elevado número de líneas de tratamiento, integradas por diferentes medicamentos en diferentes combinaciones de los que lapatinib es uno más. Por ello es extremadamente difícil en este caso llegar a conclusiones atribuibles a lapatinib.

5.7.8. Gefitinib

Gefitinib se autorizó en España en julio de 2009. Se usó por primera vez en HUPH en noviembre de 2003, mediante uso compasivo. La dispensación a pacientes externos una vez comercializado el medicamento empezó en 2010.

Es inhibidor selectivo de la tirosina quinasa del receptor del factor de crecimiento epidérmico, constituyendo un tratamiento efectivo para pacientes con tumores que expresan mutaciones activadoras del dominio tirosina quinasa del EGFR, las cuales producen:

- aumento del crecimiento de la célula tumoral
- aumento del bloqueo de la apoptosis
- aumento de la producción de factores angiogénicos que facilitan los procesos metastásicos.

No se ha mostrado actividad clínicamente relevante en pacientes con mutación negativa del EGFR.

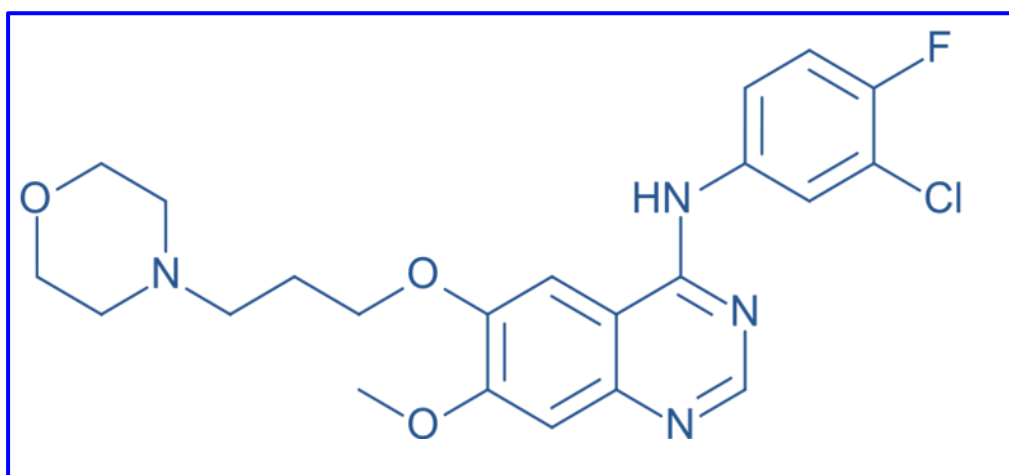


Ilustración 44. Estructura molecular de gefitinib

Está aprobado para su uso en:

- Tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) localmente avanzado o metastásico con mutaciones activadoras de EGFR-TK.

5.7.8.1 Consumos generales

Se ha usado en un total de 20 pacientes, según la siguiente distribución:

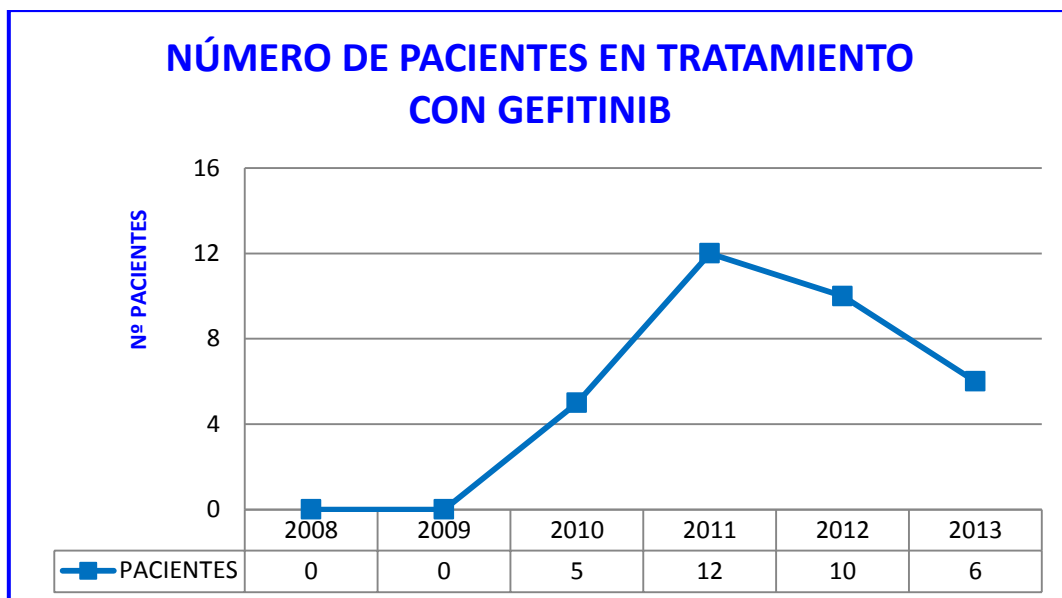


Gráfico 66. Evolución del número de pacientes en tratamiento con gefitinib en HUPH

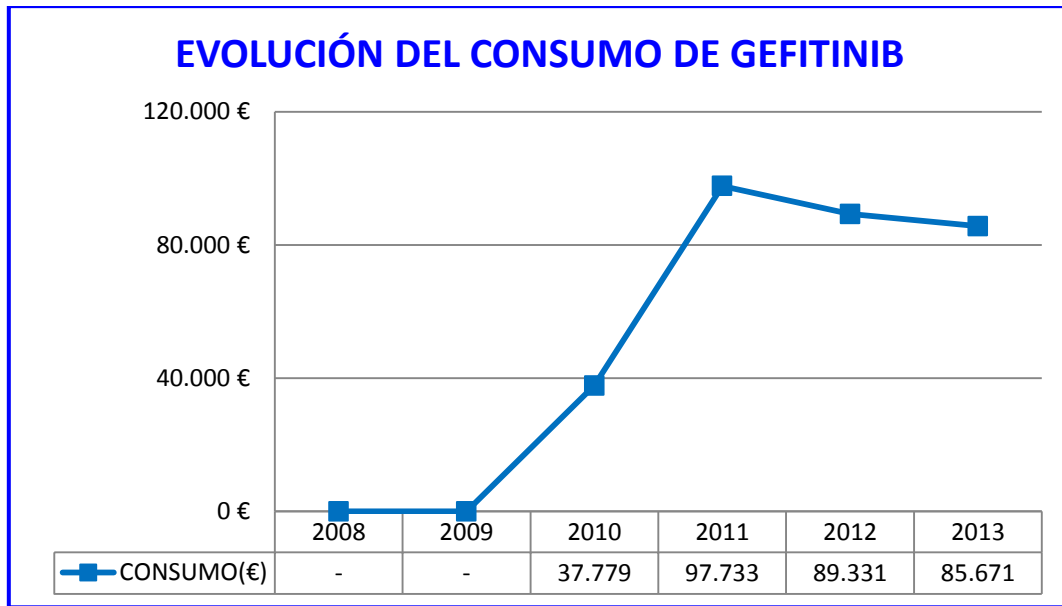


Gráfico 67. Evolución del consumo de gefitinib en HUPH

En la siguiente tabla vemos el porcentaje que ha supuesto el consumo de gefitinib respecto al total de ITK y respecto al total de ANEOs durante el tiempo del estudio:

CONSUMO	% GEFITINIB vs ANEOs	% GEFITINIB vs ITK
2008	0%	0,0%
2009	0%	0,0%
2010	1%	1,4%
2011	3%	3,3%
2012	2%	3%
2013	2%	3,2%

Tabla 14. Porcentaje de consumo de gefitinib vs ANEOs e ITK

En el Gráfico 68 y Gráfico 69 vemos la evolución:

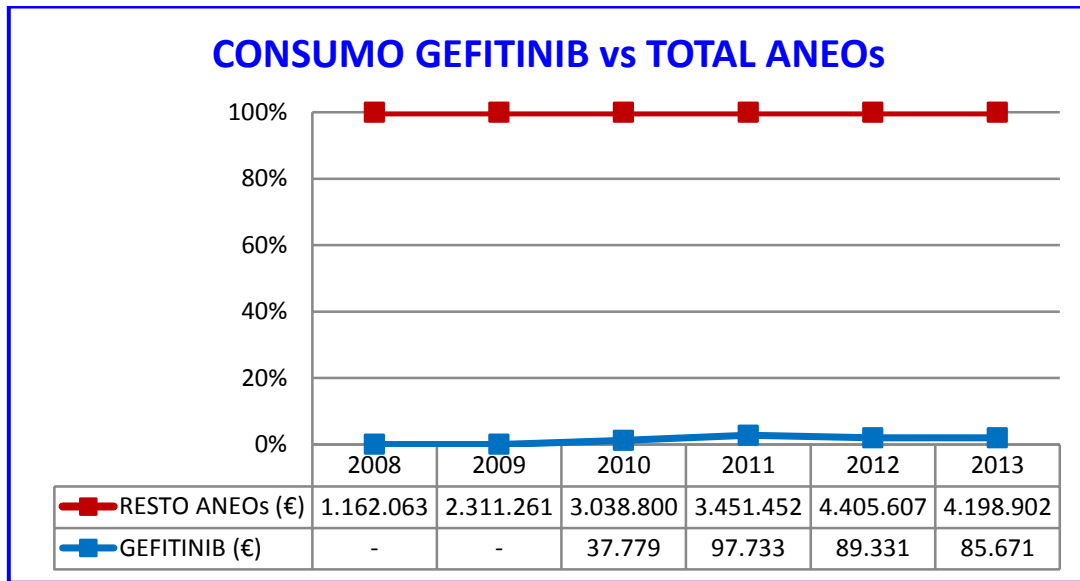


Gráfico 68. Consumo de gefitinib vs total ANEOs

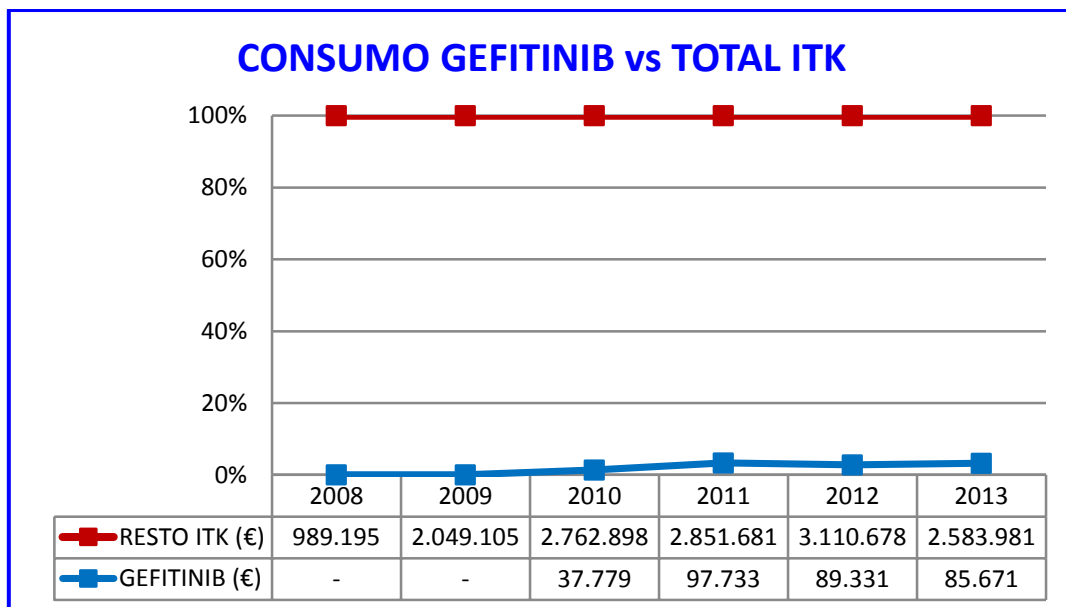


Gráfico 69. Consumo de gefitinib vs total ITK

5.7.8.2 Consumo por servicios clínicos

El único servicio que ha prescrito gefitinib hasta la actualidad ha sido el Servicio de Oncología Médica.

En los seis años del estudio ha consumido un total de 310.514 €, con un máximo de 97.733 € en 2011 y una media anual desde que empezó su consumo de 77.628 €

5.7.8.3. Consumo por indicaciones

Desde que se empezó a utilizar en 2010, hasta 2013 se ha prescrito para 20 pacientes, todos, excepto uno, con indicación en cáncer de pulmón con mutación EGFR positiva, en diferentes líneas de tratamiento, según vemos en el Gráfico 70:

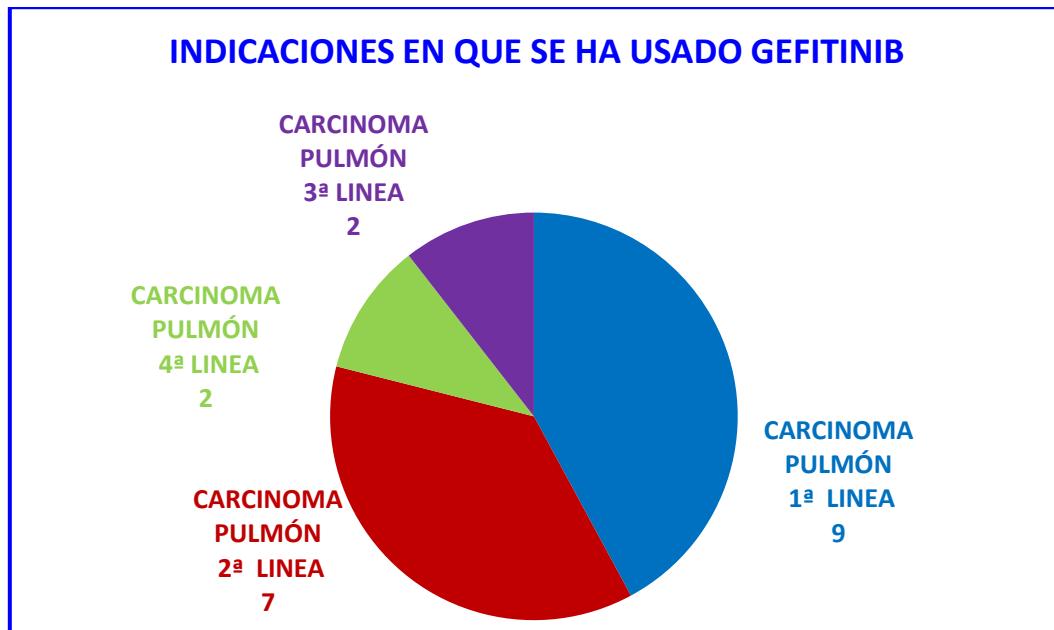


Gráfico 70. Indicaciones en que se ha usado gefitinib en HUPH

5.7.8.4 Consumo por indicaciones fuera de Ficha Técnica

Gefitinib se utilizó en un paciente con cáncer de pulmón que no tenía mutación EGFR, después de dos líneas de quimioterapia convencional que se suspendieron por progresión y toxicidad. Previo a gefitinib recibió erlotinib durante un mes, suspendiéndose también por toxicidad. Gefitinib lo recibió durante un mes, al cabo del cual se suspende por progresión.

5.7.9. Pazopanib

Pazopanib se autorizó en España por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios en julio de 2010. No ha sido objeto de ninguna resolución por parte de la Comunidad de Madrid, como los anteriores, si no que forma parte del listado de la Resolución de 10 de septiembre de 2013 de la Dirección General de Cartera Básica de Servicios del SNS en la que fija nuevas condiciones de financiación y amplía la lista de medicamentos que se dispensarán en las FH a nivel nacional.

Se comenzó a usar en nuestro hospital en febrero de 2011, antes de ser comercializado en España, como medicamento extranjero.

Es un inhibidor de tirosina quinasa que inhibe múltiples receptores del factor de crecimiento endotelial vascular, inhibe los receptores del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR)- α y $-\beta$, e inhibe el receptor del factor de células madre (c-KIT).

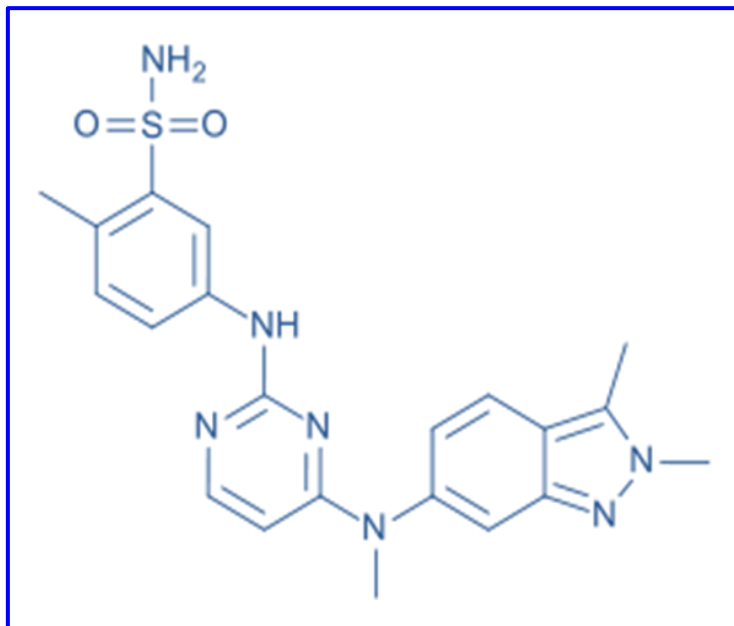


Ilustración 45. Estructura molecular de pazopanib

Está aprobado para su uso en:

- Tratamiento de pacientes con carcinoma de células renales avanzado en adultos y para los pacientes con enfermedad avanzada que han recibido tratamiento previo con citoquinas.
- Tratamiento de pacientes adultos con determinados subtipos de Sarcoma de Tejidos Blandos (STB) avanzado que hayan recibido previamente tratamiento con quimioterapia para tratar su enfermedad metastásica o en aquellos pacientes adultos cuya enfermedad ha progresado en los 12 meses siguientes tras recibir tratamiento neo-adyuvante y/o adyuvante.

5.7.9.1. Consumos generales

Pazopanib se ha utilizado en 33 pacientes:



Gráfico 71. Evolución del número de pacientes tratados con pazopanib en HUPH

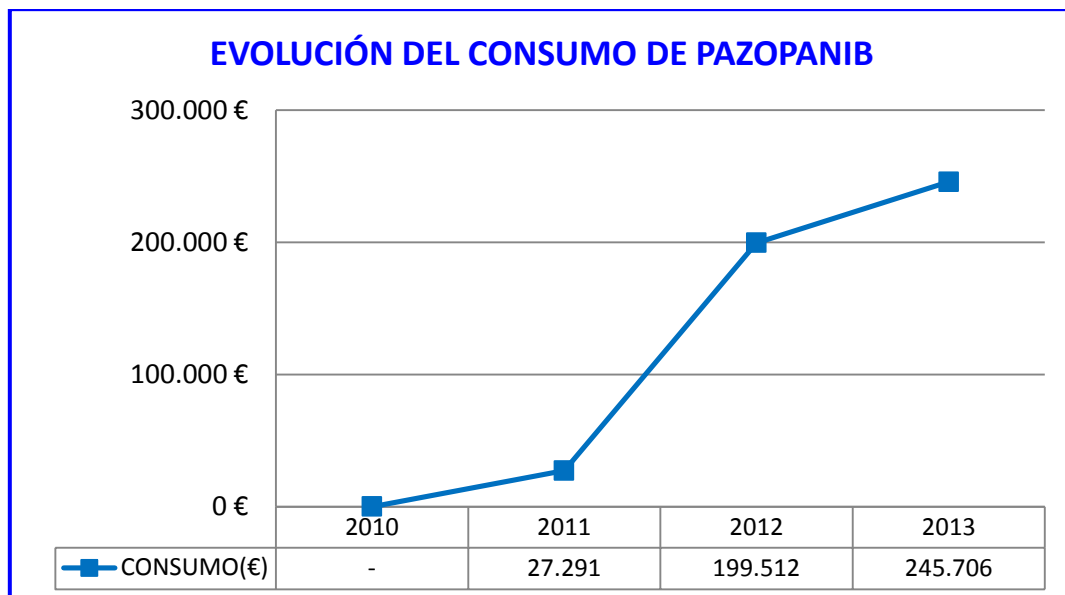


Gráfico 72. Evolución del consumo de pazopanib en HUPH

En la siguiente tabla vemos el porcentaje que ha supuesto el consumo de pazopanib respecto al resto de ITK y respecto al resto de ANEOs durante el estudio:

CONSUMO	% PAZOPANIB vs ANEOs	% PAZOPANIB vs ITK
2008	0%	0%
2009	0%	0%
2010	0%	0%
2011	0,8%	0,9%
2012	4,4%	6,2%
2013	5,6%	9,1%

Tabla 15. Porcentaje de consumos de pazopanib vs ANEOs e ITK

En los siguientes gráficos se ve la evolución:

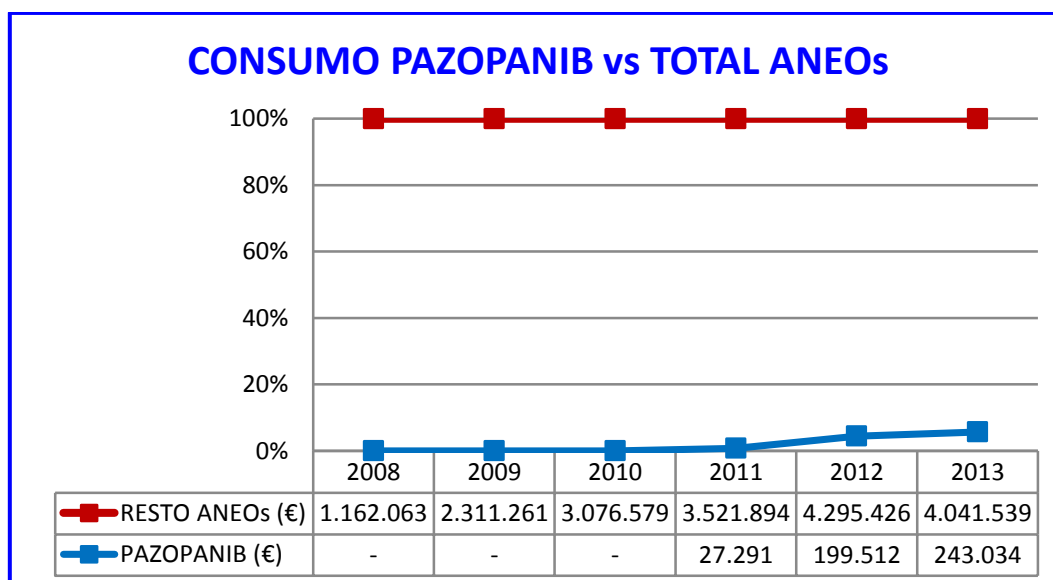


Gráfico 73. Consumo de pazopanib vs total de ANEOs.

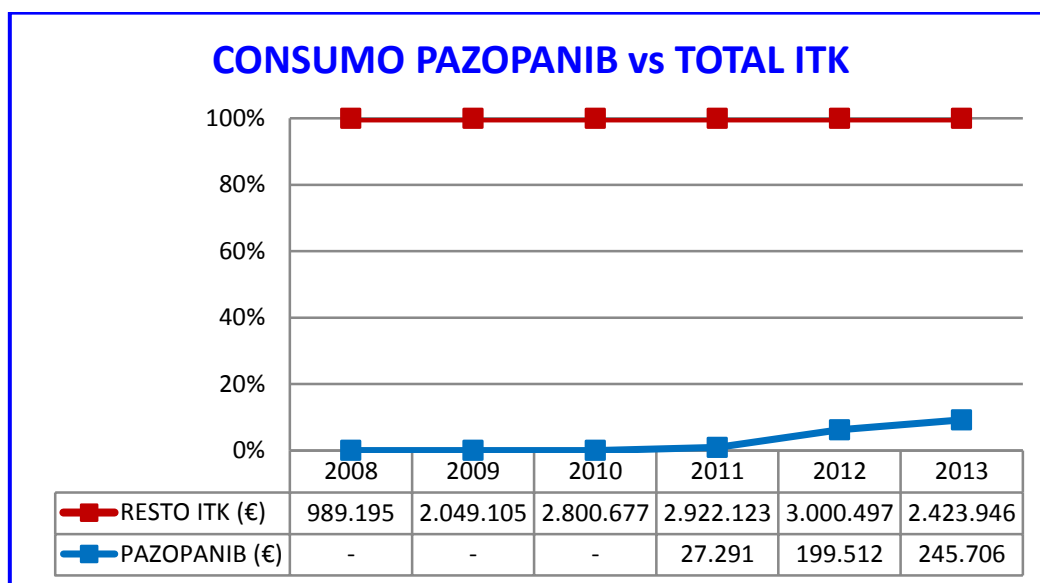


Gráfico 74. Consumo de pazopanib vs total ITK

5.7.9.2. Consumo por servicios clínicos

Pazopanib ha sido prescrito mayoritariamente por el Servicio de Oncología Médica, con un total de 424.750 € y una tendencia al alza que llega a 2013 con un máximo de 232.907 € y una media anual de 77.635 €

Los Servicios de Urología y Endocrinología tienen un consumo mínimo comparado con el anterior, 26.374 € y 21.384 € respectivamente.

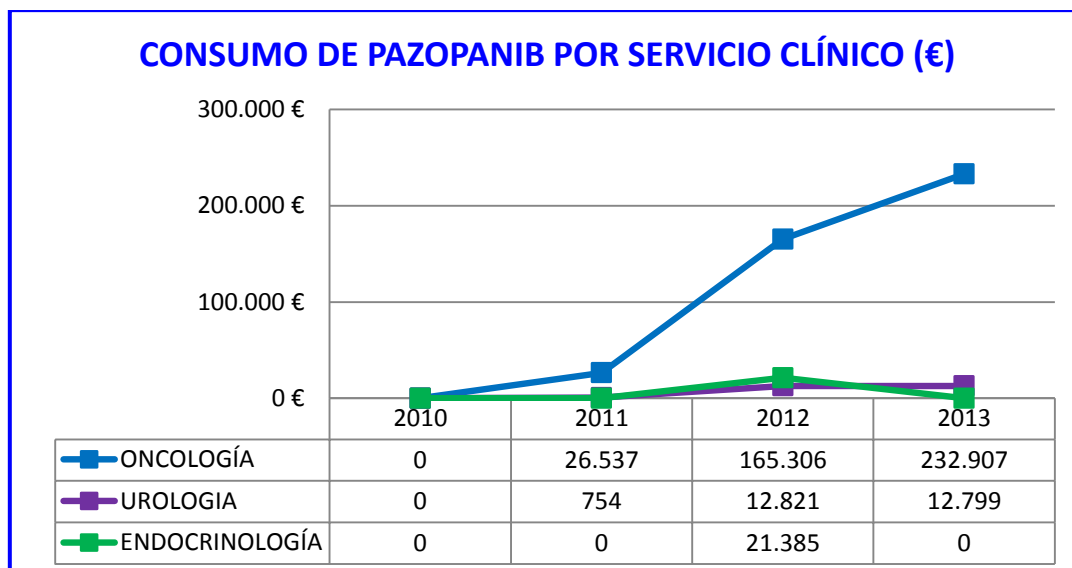


Gráfico 75. Consumo de pazopanib por servicio clínico en HUPH

De los 33 pacientes tratados en total, 29 los ha tratado el Servicio de Oncología, 2 el Servicio de Urología y 2 el Servicio de Endocrinología.

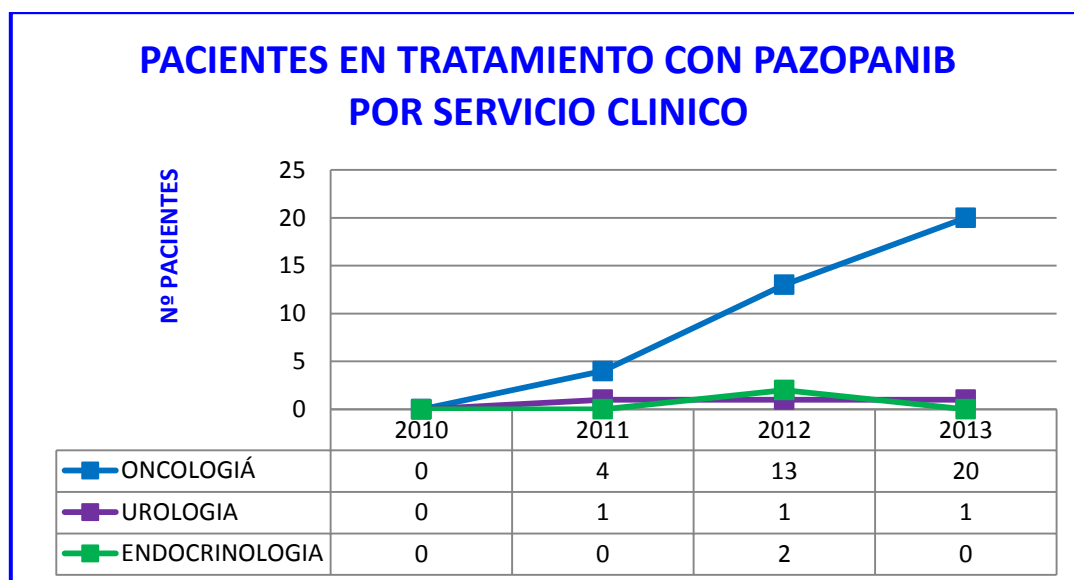


Gráfico 76. Pacientes tratados con pazopanib en HUPH

5.7.9.3. Consumo por indicaciones



Gráfico 77. Indicaciones en que se ha usado pazopanib en HUPH

A continuación vemos las indicaciones desglosadas por servicios clínicos:

- El Servicio de Oncología Médica ha utilizado pazopanib en 14 casos de cáncer de células renales y todos los casos de sarcoma en sus diferentes tipos.
- El Servicio de Urología lo ha utilizado únicamente en cáncer de células renales.

5.7.9.4 Consumo por indicaciones fuera de Ficha Técnica

Pazopanib se ha utilizado en condiciones FFT por el Servicio de Endocrinología en dos casos de cáncer de tiroides avanzado en 2ª línea de tratamiento.

El resto de casos han sido tratados por el Servicio de Oncología Médica y todos en 4ª línea. Las indicaciones fueron: cordoma, timoma, vipoma pancreático y liposarcoma.

El desglose de las indicaciones que no se ajustan a Ficha Técnica lo vemos en el Gráfico 78:

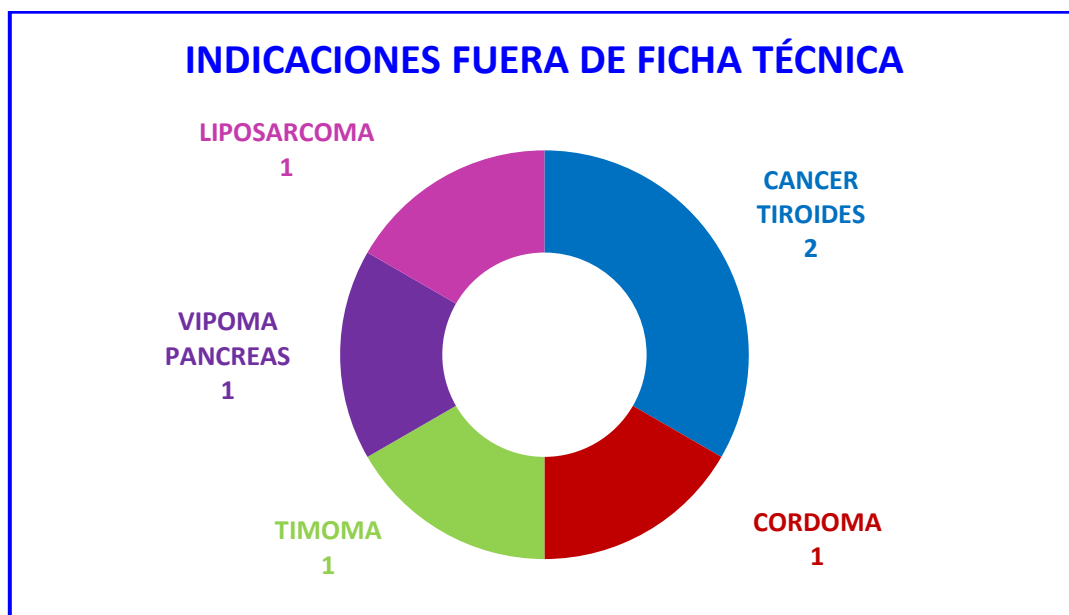


Gráfico 78. Indicaciones en que se ha usado pazopanib fuera de ficha técnica en HUPH

Respecto a los dos pacientes con cáncer de tiroides, en uno de los casos se suspendió por leucopenia atribuida a pazopanib a los pocos días de comenzar el tratamiento y en el otro caso recibe pazopanib durante 6

meses, al cabo de los cuales progresa y se le suspende, pasando a líneas posteriores.

En liposarcoma se utilizó después de quimioterapia convencional, que no fue eficaz. Pazopanib lo recibe durante casi dos meses pero tampoco fue eficaz y se suspendió.

En cordoma y timoma se ha utilizado en 3ª línea. El primero durante año y medio en que la enfermedad estuvo estabilizada pero luego se pierde el seguimiento en la historia.

En timoma lo recibió durante 3 meses, al cabo de los cuales, la enfermedad avanzó y se suspendió el tratamiento.

En vipoma de páncreas se utilizó en 4ª línea, después de la progresión de las anteriores. Hubo que disminuir la dosis a la mitad por mala tolerancia, manifestada como astenia y molestias gástricas. Recibió tratamiento durante casi cuatro meses, al cabo de los cuales se suspende por progresión de la enfermedad.

5.7.10. Crizotinib

Crizotinib se autorizó en España en noviembre de 2012 y aunque no se comercializó hasta diciembre de 2013 ya se usaba en el hospital desde abril de 2012 como uso compasivo, según las especificaciones del Real Decreto 1015/2009 de 19 de junio por el que se regula el acceso a medicamentos en situaciones especiales, anteriormente comentado.

A diferencia del resto de medicamentos del grupo que han sido autorizados con la designación de DH, crizotinib tiene la designación de Uso

Hospitalario, por lo que no estará sujeto a cambios en la manera de dispensarse.

Crizotinib es un inhibidor de receptor de tirosina quinasa que actúa bloqueando la actividad de la ALK (quinasa del linfoma anaplásico) y sus variantes oncogénicas. Por este motivo solo se puede usar en tumores que expresen esta proteína ALK.

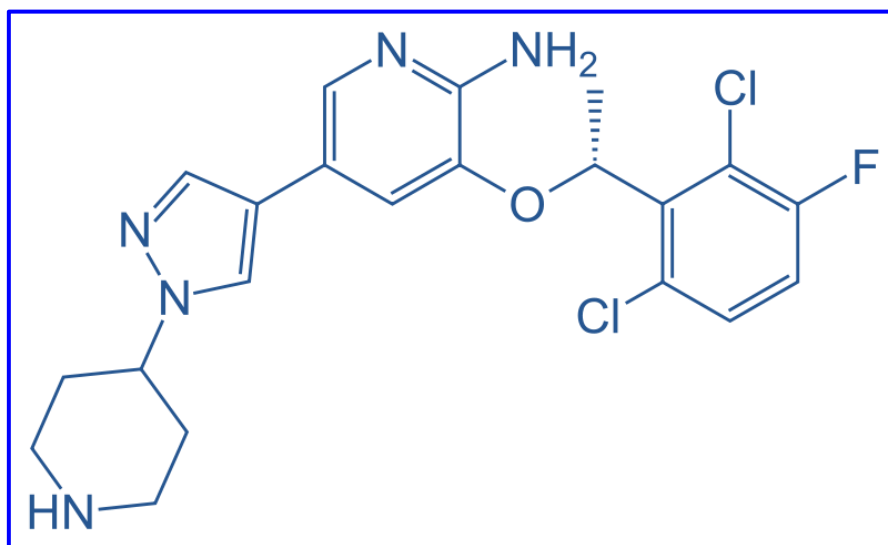


Ilustración 46. Estructura molecular de crizotinib

Está indicado para su uso en:

- tratamiento de adultos con carcinoma de pulmón no microcítico avanzado, positivo para la quinasa del linfoma anaplásico previamente tratado.

5.7.10.1 Consumos generales

Únicamente se ha usado crizotinib en tres pacientes con diagnóstico de cáncer de pulmón no microcítico, con marcador EGFR negativo y ALK positivo en 2ª, 3ª y 5ª línea de tratamiento.

El servicio prescriptor ha sido Oncología Médica en todos los casos y se ha consumido un total de 39.485 €.

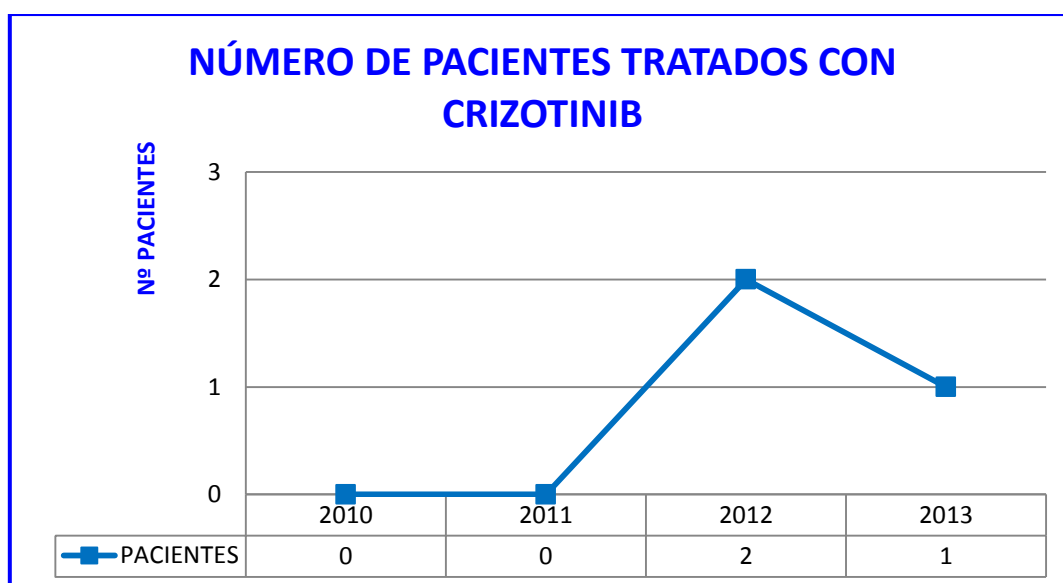


Gráfico 79. Evolución del número de pacientes tratados con crizotinib en HUPH

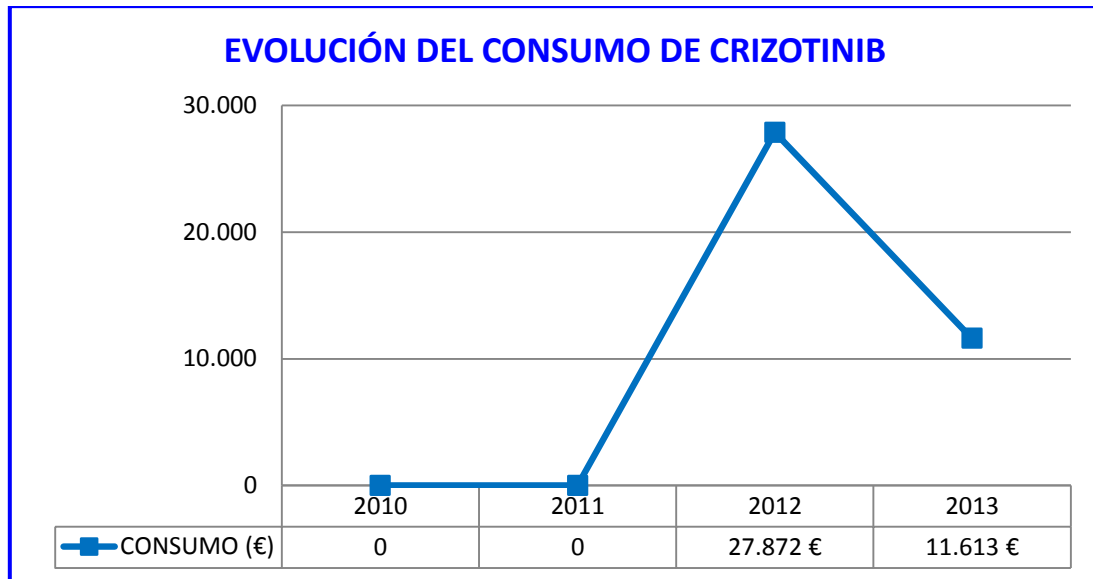


Gráfico 80. Evolución del consumo de crizotinib en HUPH

Crizotinib no se ha usado en condiciones fuera de Ficha Técnica.

5.7.11. Evolución resumida del consumo comparativo de los inhibidores de tirosina quinasa

Por último vamos a ver cómo ha evolucionado el consumo comparando unos medicamentos con otros desde 2008 hasta 2013.

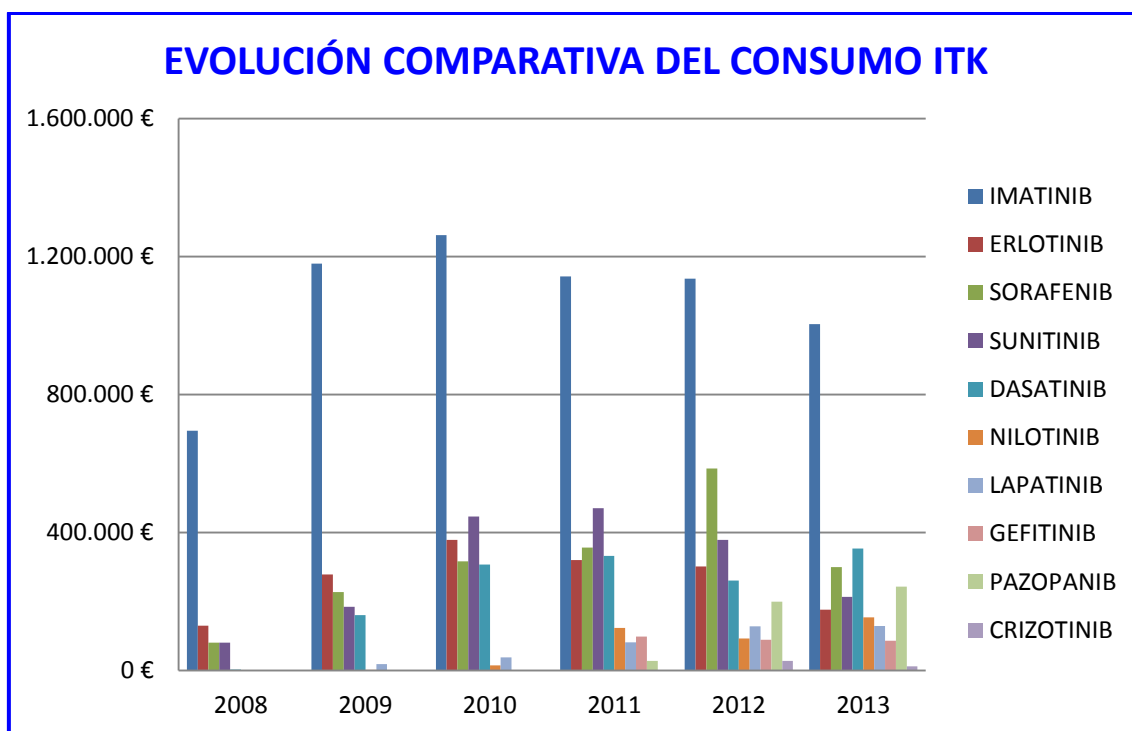


Gráfico 81. Consumo comparativo de los ITK desde 2008 hasta 2013

Imatinib es con gran diferencia el inhibidor de tirosina quinasa que más se ha consumido cada año, como vemos en el Gráfico 81.

Podemos dividir el consumo en tres grupos (Gráfico 82): en primer lugar el imatinib, seguido a gran distancia por un segundo grupo formado por erlotinib, sunitinib, sorafenib y dasatinib y en tercer lugar el grupo formado por nilotinib, lapatinib, gefitinib, pazopanib y crizotinib. Aunque pazopanib ha experimentado una subida importante del consumo en los dos últimos años.

Este orden del consumo coincide con las fechas de autorización de la AEMPS. Una posible explicación es que el consumo va aumentando con los años, ya que el medicamento va encontrando su lugar en la terapéutica, pueden salir indicaciones nuevas que hacen que se consuma en mayor medida, como el caso de imatinib y también se conoce mejor su balance beneficio/riesgo, lo cual puede influir en un mayor consumo.

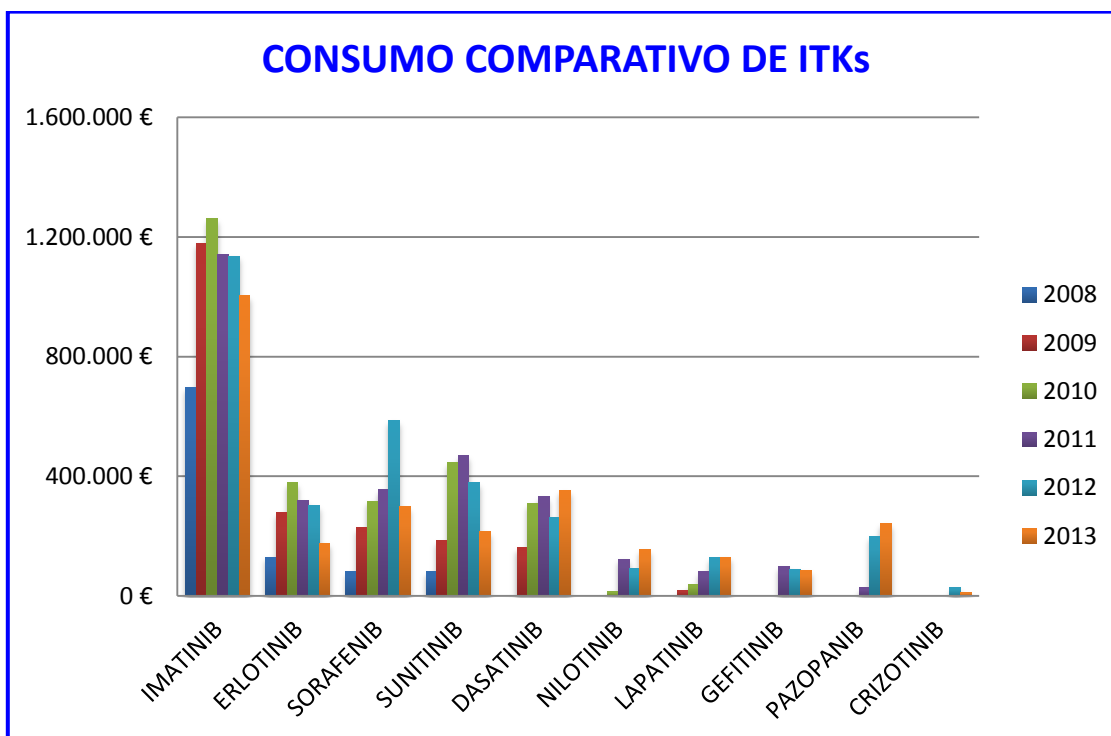


Gráfico 82. Consumo comparativo de los ITK desde 2008 hasta 2013

La evolución por servicio clínico y año se ve a continuación (Gráfico 83 y Gráfico 84):

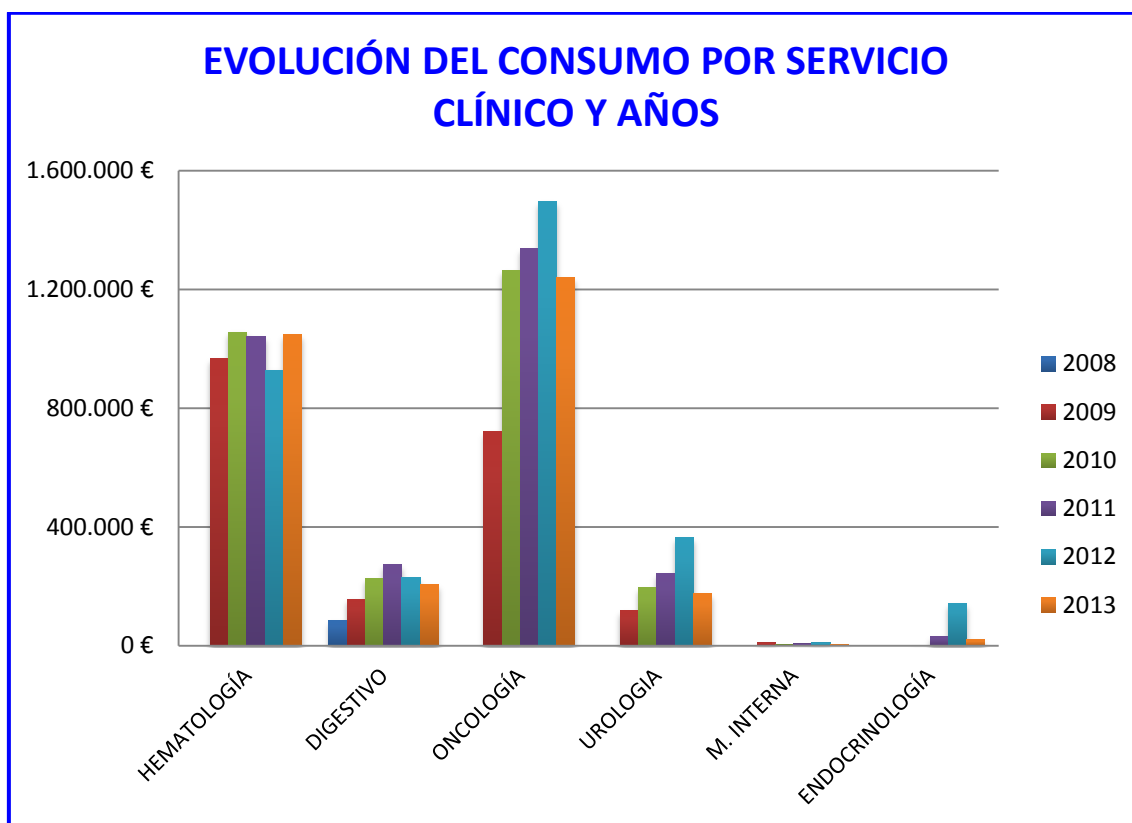


Gráfico 83. Consumo comparativo de los servicios clínicos por años

Los servicios clínicos que mayoritariamente han consumido ITKs son Oncología Médica y Hematología, seguidos a gran distancia de Digestivo y Urología. El Servicio de Endocrinología y Medicina Interna, sobre todo este último tienen un consumo ínfimo en comparación con el resto, aunque es previsible que Endocrinología aumente en los próximos años debido a la comercialización de vandetanib en 2014 con la indicación de cáncer medular de tiroides y la nueva indicación de sorafenib en cáncer de tiroides avanzado o metastásico y resistente al yodo radioactivo.

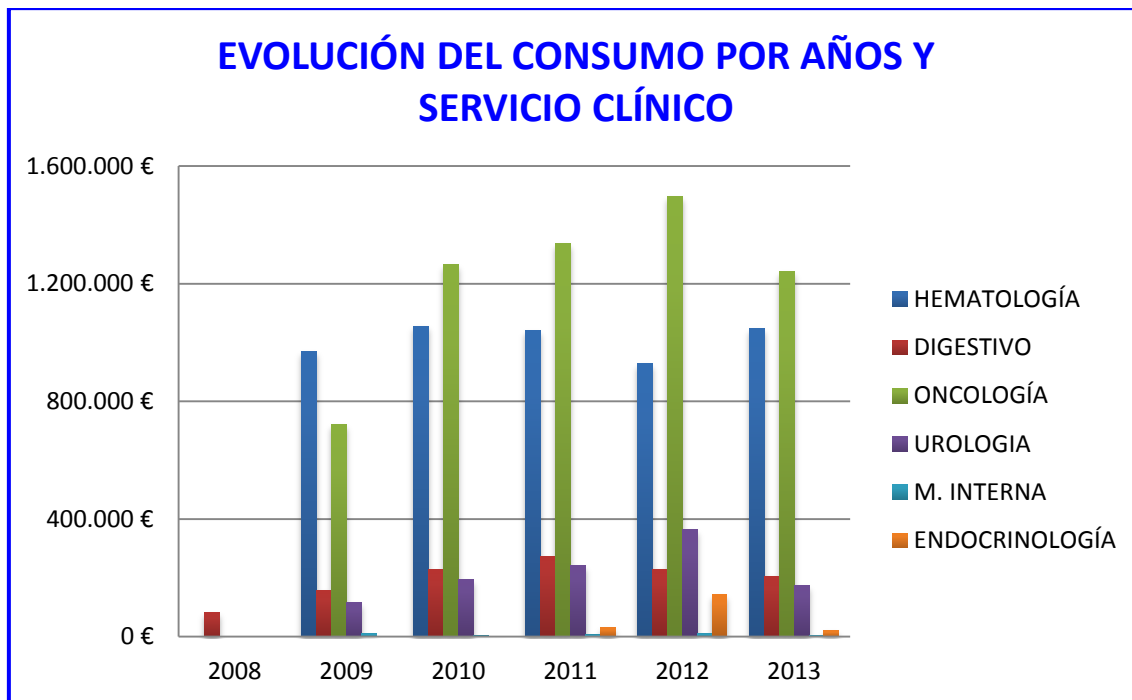


Gráfico 84. Consumo comparativo durante los años del estudio por servicio clínico

Respecto al coste por paciente:

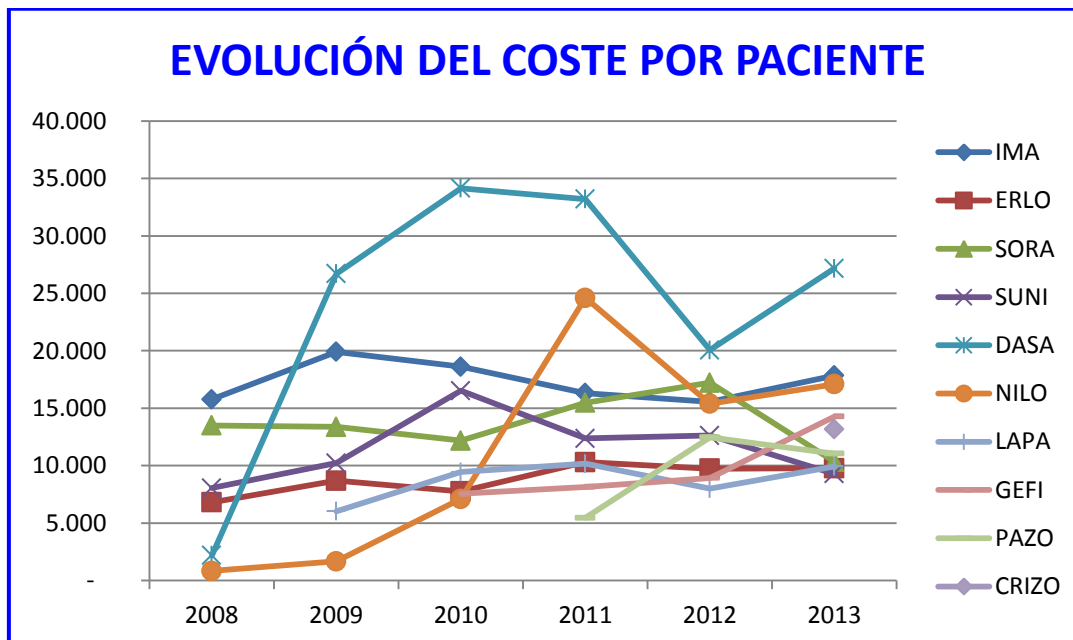


Gráfico 85. Evolución del coste por paciente de cada medicamento

Destaca el elevado coste por paciente de dasatinib, que se desmarca del resto. El acusado descenso de 2012 se debe que en ese año hubo cinco pacientes (casi la mitad del total del año) que recibieron dasatinib durante muy poco tiempo, y bajaron la media del coste por paciente de forma importante.

Nilotinib tiene pocos pacientes en total, con lo que las diferencias entre sí son más acusadas, no compensándose unos con otros.

El resto de medicamentos presentan cierta regularidad en el coste a lo largo de los años entre los 10.000 € y los 20.000 €.

5.8. Consumo de inhibidores de tirosina quinasa frente a consumo total de los servicios prescriptores

En este apartado veremos la contribución porcentual que tiene el grupo de ITKs sobre el total del consumo del servicio implicado y sobre el total del consumo del servicio referido a pacientes no ingresados.

5.8.1 Servicio de Hematología

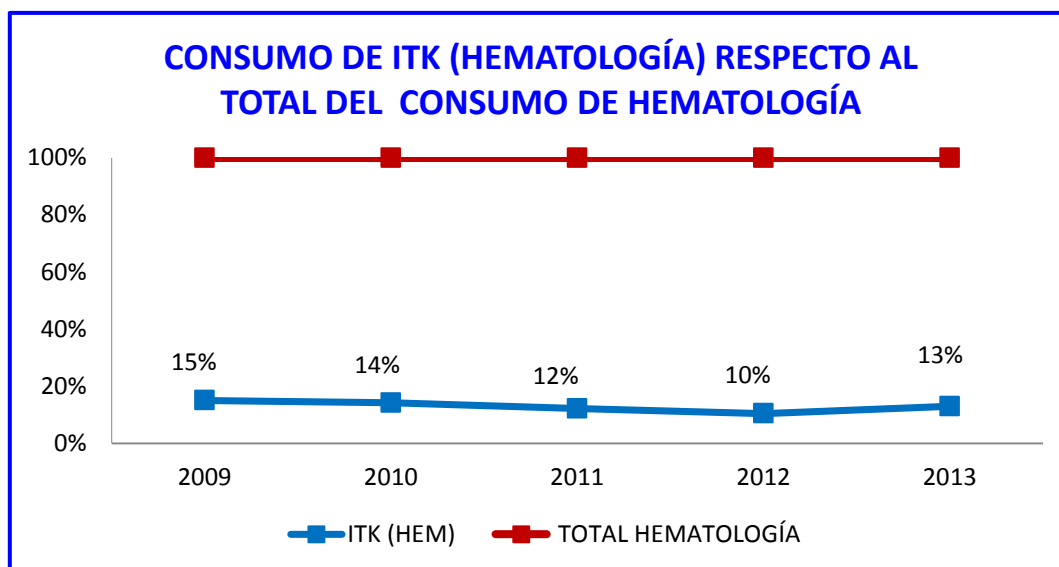


Gráfico 86. Consumo de ITK por el Servicio de Hematología respecto al consumo total del servicio

Según se puede observar en el Gráfico 86, el consumo de ITKs oscila entre el 10% y el 15% del consumo anual del servicio. En cambio si lo comparamos con la parte del consumo que se refiere a pacientes no ingresados, el porcentaje aumenta mucho más, pues oscila entre el 49% y el 34%, con tendencia a la baja debido a la introducción de otros medicamentos en la dispensación de pacientes externos de este servicio

que hacen que la porción relativa de los ITKs disminuya frente al total, como por ejemplo los empleados para el tratamiento de la púrpura trombocitopénica idiopática: romiplostin y eltrombopag.

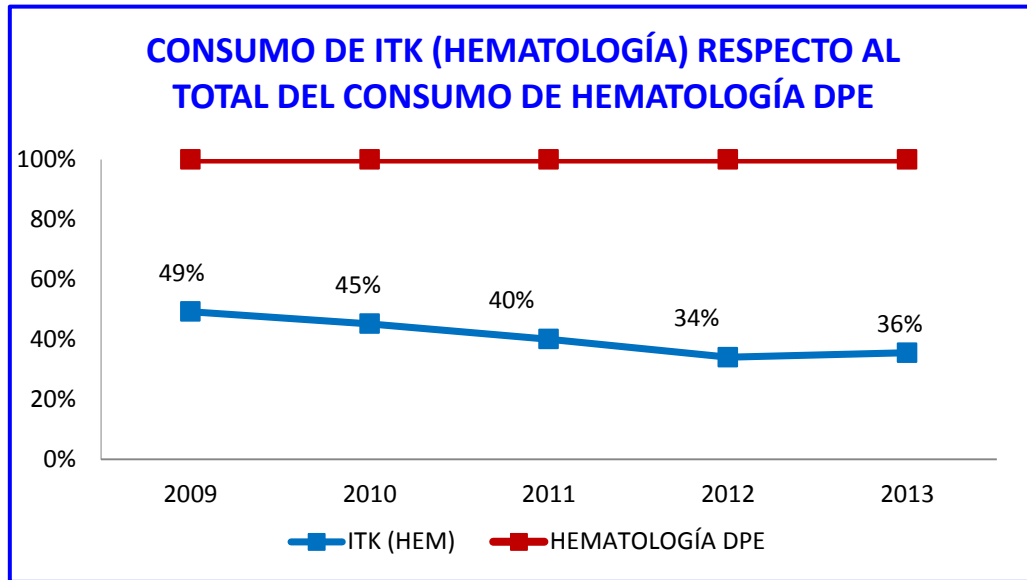


Gráfico 87. Consumo de ITKs hematólogicos respecto al total del consumo del servicio en pacientes no ingresados

5.8.2. Servicio de Oncología Médica

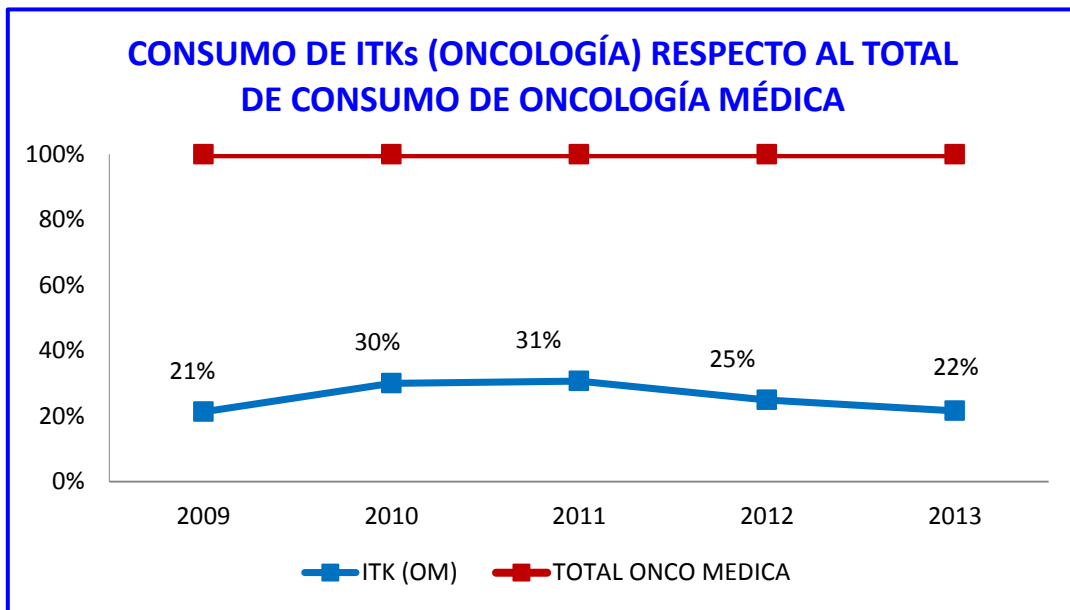


Gráfico 88. Consumo de ITK por el Servicio de Oncología Médica respecto al consumo total del servicio

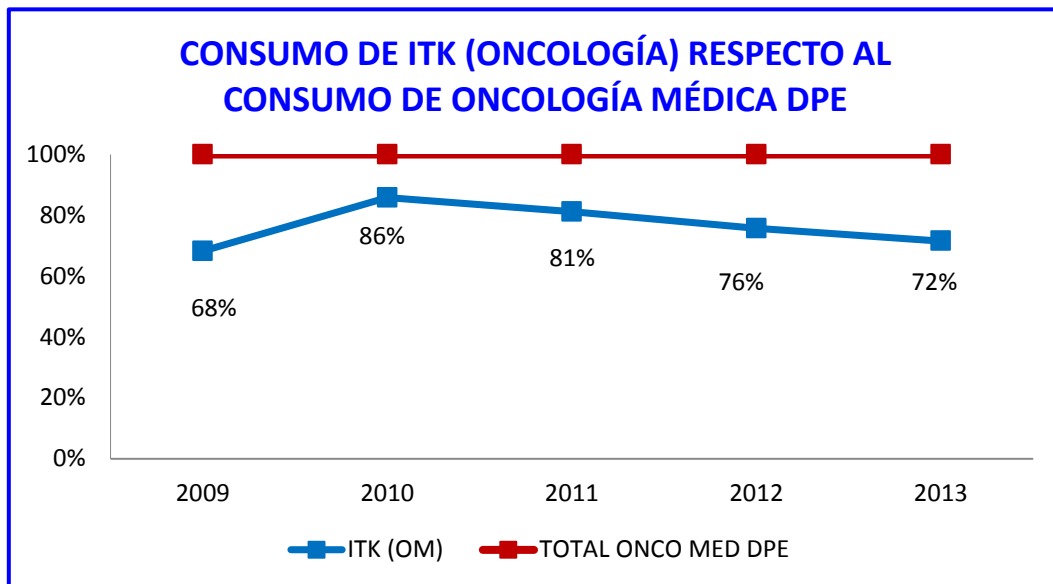


Gráfico 89. Consumo de ITKs oncológicos respecto al total del consumo del servicio en pacientes no ingresados

En el Servicio de Oncología Médica (Gráfico 88 y Gráfico 89) ocurre lo mismo que en Hematología, la contribución de ITKs al consumo total de pacientes externos de Oncología disminuye con los años, debido al incremento de uso de otros citostáticos orales que no se han incluido en este estudio pero que también se dispensan en los SFH, como abiraterona y capecitabina.

5.8.3. Servicio de Digestivo

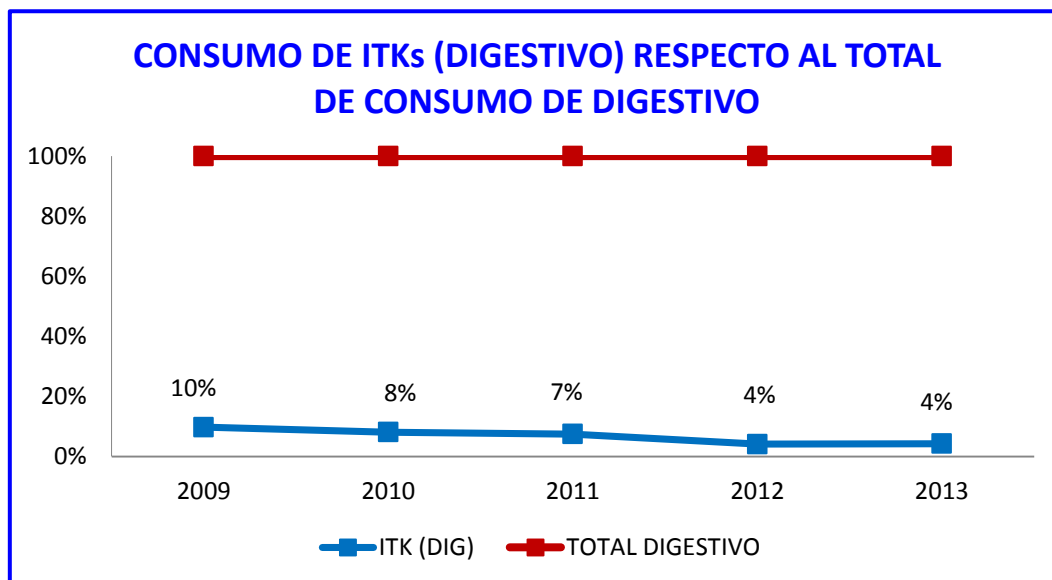


Gráfico 90. Consumo de ITK por el Servicio de Digestivo respecto al consumo total del servicio

La contribución de sorafenib al consumo del total del Servicio de Digestivo y del consumo de pacientes no ingresados también va disminuyendo con los años, debido en este caso a varios factores:

- Disminución del valor absoluto de su consumo en este servicio, tuvo su pico máximo en 2011, pero desde entonces ha ido bajando
- Es el único ITK que utiliza el Servicio de Digestivo

- El medicamento con mayor valor de consumo en este servicio, adalimumab, ha ido subiendo de forma constante en estos años, además de otros medicamentos que se dispensan en la UPE, como telaprevir y boceprevir en 2013.

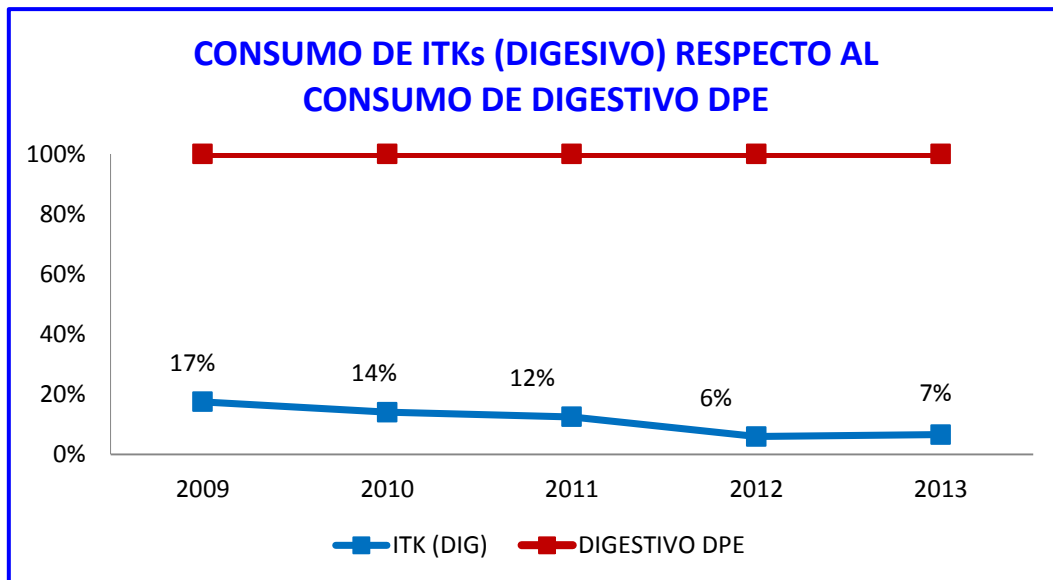


Gráfico 91. Consumo de ITKs de digestivo respecto al total del consumo del servicio en pacientes no ingresados

5.8.4. Servicio de Urología

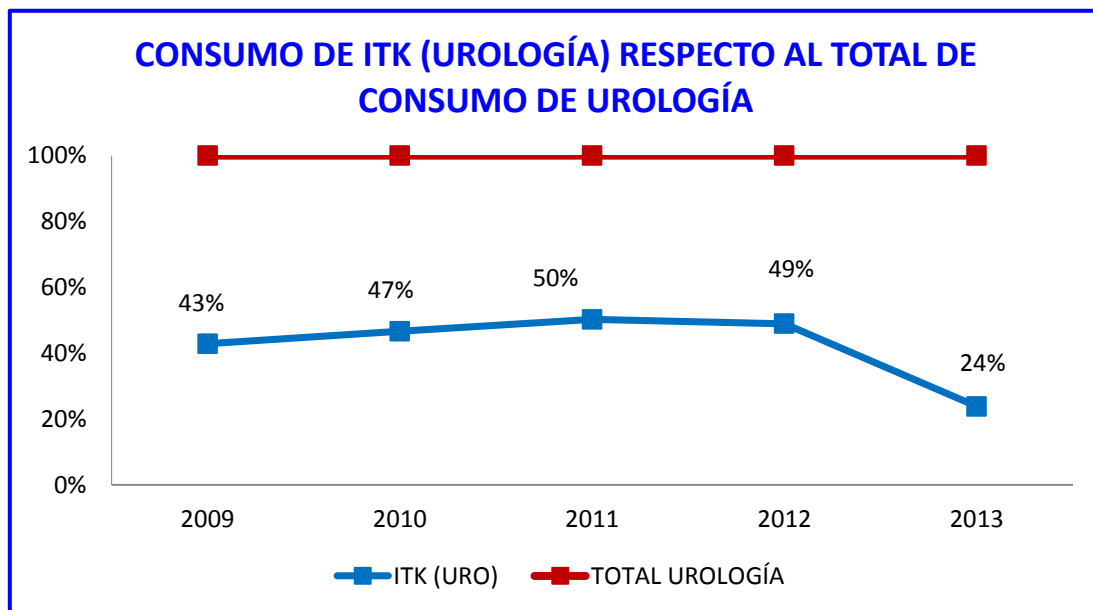


Gráfico 92. Consumo de ITK por el Servicio de Urología respecto al consumo total del servicio

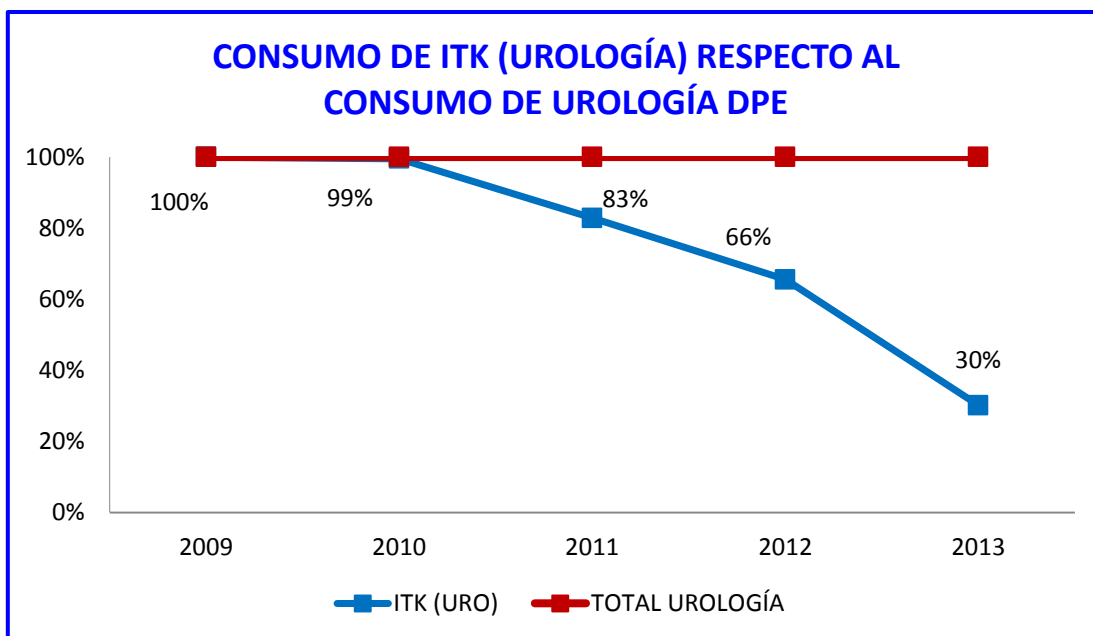


Gráfico 93. Consumo de ITKs de urología respecto al total del consumo del servicio en pacientes no ingresados

La introducción de los ITK en indicaciones relacionadas con urología, como el cáncer de células renales, ha supuesto un gran impacto económico en este servicio, como se puede apreciar en el Gráfico 92.

Respecto a la parte de DPE (Gráfico 93), comenzó representando la totalidad de la dispensación a pacientes externos, pero al igual que en otros servicios, este grupo está siendo desplazado por otros antineoplásicos de reciente introducción y muy elevado coste, como la abiraterona.

5.8.5. Servicio de Endocrinología

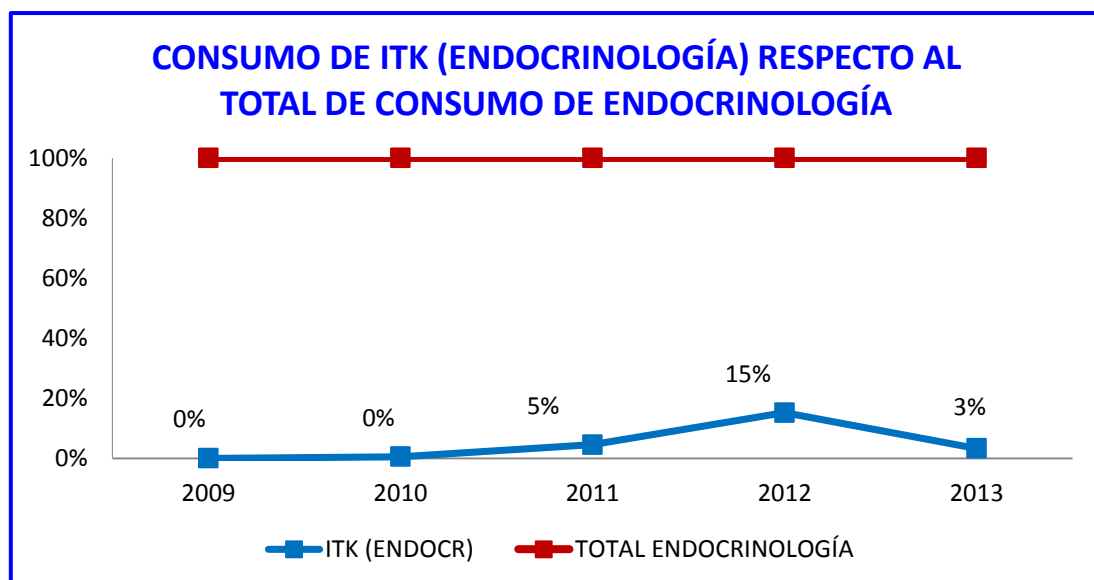


Gráfico 94. Consumo de ITK por el Servicio de Endocrinología respecto al consumo total del servicio

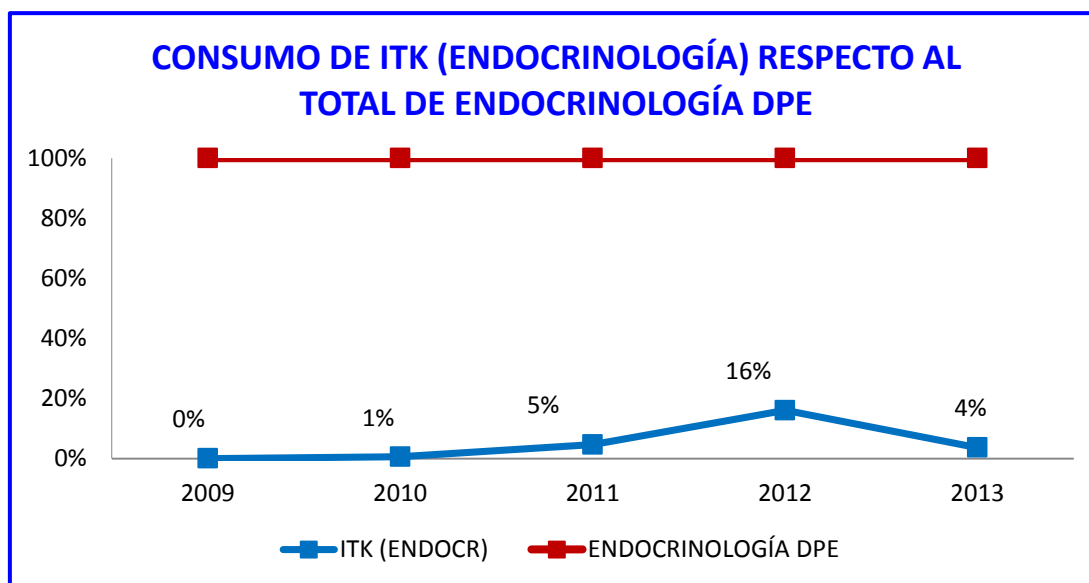


Gráfico 95. Consumo de ITKs de endocrinología respecto al total del consumo del servicio en pacientes no ingresados

El consumo del Servicio de Endocrinología en pacientes ingresados y ambulantes es muy bajo. La mayor parte del consumo de este servicio, prácticamente la totalidad, está referido a pacientes externos, esto hace que ambos gráficos sean casi iguales, pues no varía al referenciar el consumo frente a uno y otro ámbito (Gráfico 94 y Gráfico 95).

En este servicio, los ITKs se han usado de forma puntual en pocos pacientes, como ya hemos visto, y además en situaciones que no se ajustaban a Ficha Técnica. Como ya se ha comentado, es posible que próximamente aumente el consumo debido a la nueva indicación de sorafenib y la comercialización de vandetanib en cáncer de tiroides.

5.9. Perspectivas de futuro. Inhibidores de tirosina quinasa pendientes de ser comercializados y que se están utilizando en programas de uso compasivo en HUPH

El grupo de inhibidores de tirosina quinasa es un grupo de medicamentos que está en continuo desarrollo, con numerosas moléculas pendientes de ser comercializadas.

Como hemos visto anteriormente en el punto 5.3 de este estudio, el Real Decreto 1015/2009, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales, contempla el uso de medicamentos en uso compasivo.

En nuestro hospital se han usado en estas condiciones prácticamente todos medicamentos del estudio, en algún momento antes de su comercialización. Los casos actuales en que todavía no se ha comercializado el medicamento son: ruxolitinib, afatinib, axitinib, bosutinib y regorafenib los cuales a diciembre de 2013 aún no están comercializados en España, pero lo irán estando durante los años próximos.

El uso de medicamentos en estas condiciones no conlleva costes para el hospital pues el laboratorio los suministra a precio cero temporalmente hasta que se les asigne precio.

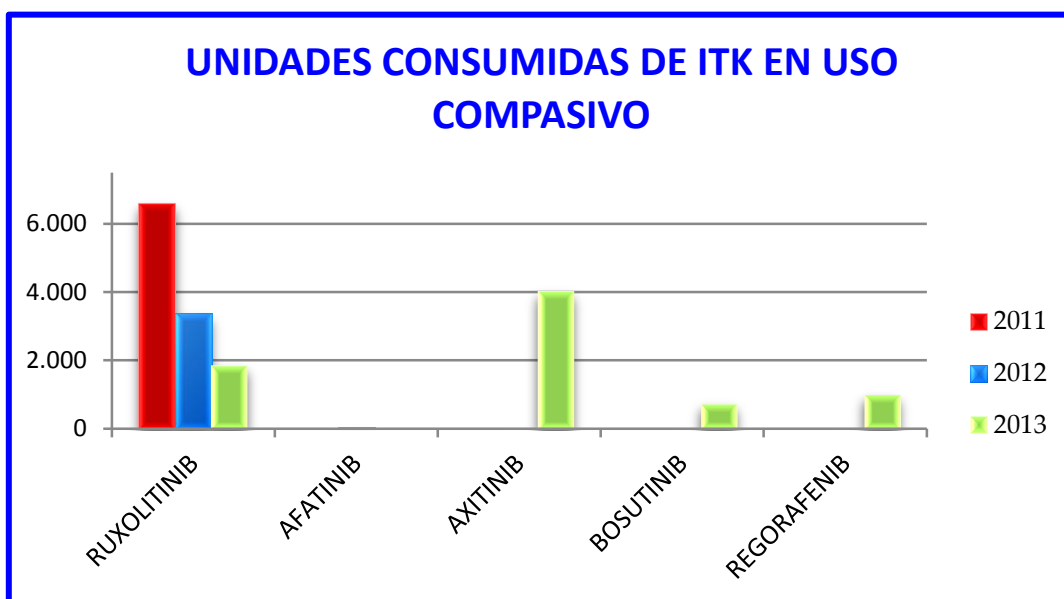


Gráfico 96. Consumo por unidades de los ITK en uso compasivo por medicamento



Gráfico 97. Consumo por unidades de los ITK en uso compasivo por año

Es un consumo muy irregular, pues responde a necesidades de pacientes puntuales, que deben cumplir una serie de criterios dependientes en cada

caso del laboratorio investigador, para que se les pueda suministrar la medicación como uso compasivo.

Vemos cada uno a continuación, de forma un poco más detallada.

5.9.1. Afatinib

Tiene fecha de autorización de la AEMPS del 4 de octubre de 2013 y ha sido comercializado en España, recientemente, en 2014.

Afatinib es un inhibidor potente, selectivo e irreversible de los receptores de la familia ErbB. Se une covalentemente y bloquea de forma irreversible las vías de señalización de todos los homodímeros y heterodímeros formados por los miembros de la familia ErbB, EGFR (ErbB1), HER2 (ErbB2), ErbB3 y ErbB4.

En modelos preclínicos de enfermedad con desregulación de las vías del ErbB, afatinib bloquea eficazmente las vías de señalización del receptor ErbB lo que inhibe el crecimiento tumoral e induce la regresión del tumor.

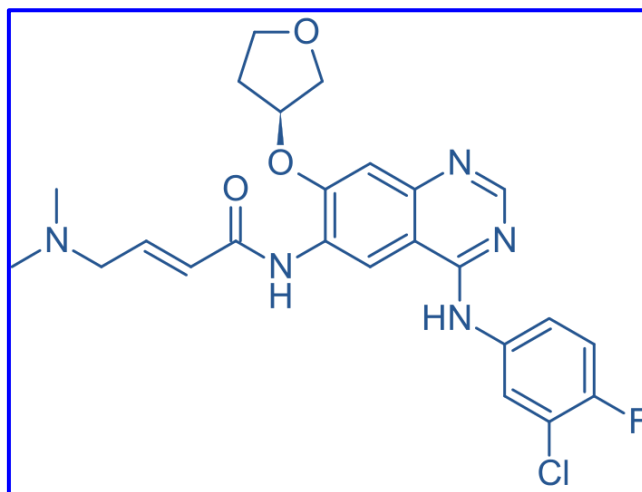


Ilustración 47. Estructura molecular de afatinib

Está aprobado para su uso en monoterapia en:

- Tratamiento de pacientes adultos naïve a inhibidores de la tirosina quinasa del EGFR, con cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado o metastásico con mutaciones activadoras del EGFR

Se ha utilizado en nuestro hospital en un único paciente, del servicio de Oncología Médica, con diagnóstico de adenocarcinoma de pulmón estadio IV y marcador EGFR positivo, después de seis líneas de tratamiento.

5.9.2. Axitinib

Tiene fecha de autorización de la AEMPS del 16 de octubre de 2012, se ha usado en 2013 a través de programas de uso compasivo. La comercialización ha tenido lugar en 2014.

Axitinib tiene la designación de Uso Hospitalario, por lo que no estará sujeto a cambios en la manera de dispensarse.

Axitinib es un potente y selectivo inhibidor de la tirosina quinasa de los receptores del factor de crecimiento del endotelio (VEGFR) tipo 1, 2 y 3.

Estos receptores están implicados en la angiogénesis patológica, en el crecimiento tumoral y en la progresión metastásica. Axitinib ha demostrado que inhibe de forma potente la proliferación y supervivencia celular de las células endoteliales mediada por VEGF.

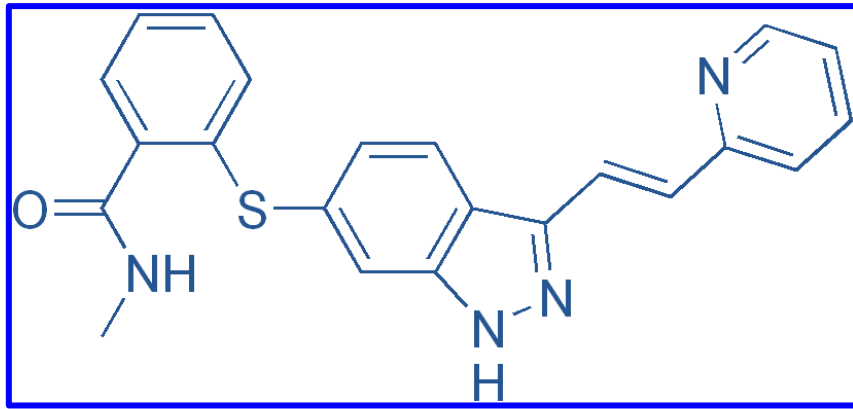


Ilustración 48. Estructura molecular de axitinib

Está aprobado para su uso en:

- Tratamiento de pacientes adultos con carcinoma avanzado de células renales tras fracaso a un tratamiento previo con sunitinib o citoquinas.

Lo han usado en tres servicios clínicos:

- Endocrinología en tres pacientes con cáncer de tiroides en líneas avanzadas de tratamiento.
- Oncología Médica en un paciente con cáncer de células renales en línea avanzada de tratamiento.
- Urología en un paciente con cáncer de células renales en línea avanzada de tratamiento.

5.9.3. Bosutinib

Tiene fecha de autorización de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios del 24 de octubre de 2013. Posee designación de uso hospitalario, por lo que tampoco estará sujeto a variaciones en la forma de dispensación.

Bosutinib inhibe la actividad tirosina quinasa de la proteína expresada por el gen BCR-ABL, el cual provoca la LMC. Es además un inhibidor de la familia de quinasas Src, que incluye Src, Lyn y Hck; y también inhibe débilmente el receptor de PDGF y c-KIT.

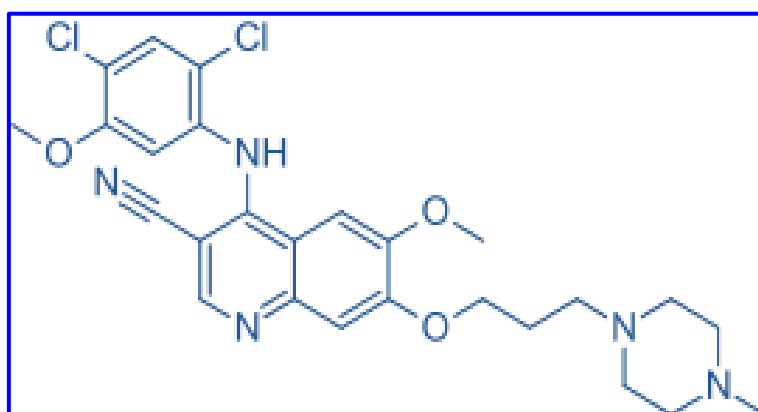


Ilustración 49. Estructura molecular de bosutinib

Está aprobado para su uso en:

- Tratamiento de pacientes adultos con LMC con cromosoma Ph+, en fase crónica, fase acelerada o fase blástica, tratados previamente con uno o más inhibidores de la tirosina quinasa y para quienes imatinib, nilotinib y dasatinib no se consideran opciones adecuadas de tratamiento.

Se ha utilizado en nuestro hospital en un único paciente con diagnóstico de LMC, en el que no se alcanzó la respuesta esperada con otros inhibidores de tirosina quinasa.

5.9.4. Regorafenib

Tiene fecha de autorización de la AEMPS del 24 de septiembre de 2013.

Regorafenib es un fármaco antitumoral oral que bloquea de forma potente varias proteínas quinasas (tirosina quinasas y otras), incluidas las quinasas implicadas en la angiogénesis tumoral, la oncogénesis y el microambiente tumoral. En los estudios preclínicos, regorafenib ha demostrado una potente actividad antitumoral mediada por sus efectos tanto antiangiogénicos como antiproliferativos. Además, ha mostrado efectos antimetastásicos in vivo. Los principales metabolitos humanos presentaron una eficacia similar a la de regorafenib en los modelos tanto in vitro como in vivo.

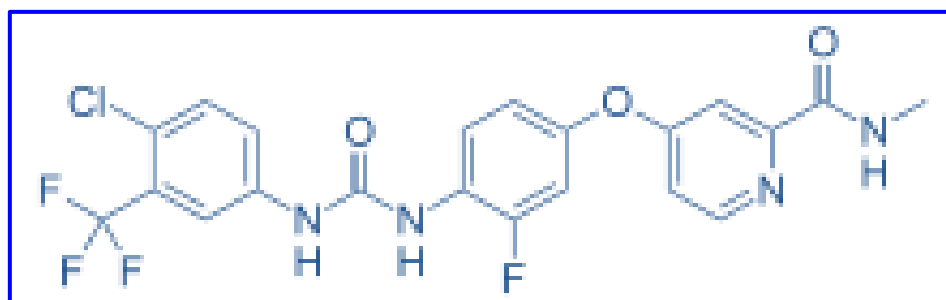


Ilustración 50. Estructura molecular de regorafenib

Está aprobado para su uso en:

- Tratamiento de pacientes adultos con cáncer colorrectal metastásico que han sido previamente tratados con las terapias disponibles o no se les considera candidatos adecuados a dichas terapias. Esto incluye quimioterapia basada en fluoropirimidinas, terapia anti-VEGF y terapia anti-EGFR.

En nuestro hospital lo ha utilizado el Servicio de Oncología Médica en cinco pacientes con cáncer de colon metastásico.

5.9.5. Ruxolitinib

Tiene fecha de autorización en la AEMPS de noviembre de 2012 y se empezó a usar en HUPH en 2011.

Ruxolitinib es un inhibidor selectivo de las quinasas asociadas a Janus, JAK1 y JAK2, las cuales, median la transducción de señales de varias citoquinas y factores de crecimiento que son importantes para la hematopoyesis y para la función inmune.

Está indicado para para:

- Tratamiento de la esplenomegalia o los síntomas relacionados con la enfermedad en pacientes adultos con mielofibrosis primaria o mielofibrosis idiopática crónica, mielofibrosis secundaria a policitemia vera o mielofibrosis secundaria a trombocitemia esencial.

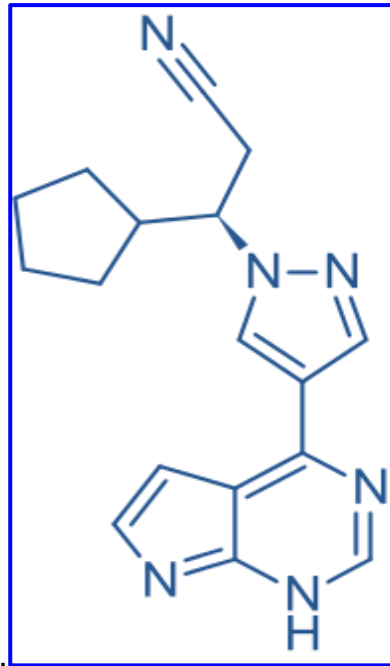


Ilustración 51. Estructura molecular de ruxolitinib

Se ha utilizado en nuestro hospital en 4 pacientes, todos ellos vistos por el Servicio de Hematología.

Los diagnósticos fueron dos mielofibrosis primarias, una policitemia vera con evolución a mielofibrosis secundaria y una mielofibrosis idiopática crónica.

5.9.6. Vandetanib

Vandetanib se ha comercializado en diciembre de 2013, pero no se ha llegado a usar en nuestro hospital durante el periodo de este estudio, aunque si durante 2014.

Se autorizó en España por la AEMPS en marzo de 2012 y ha sido comercializado recientemente.

Es un potente inhibidor de las tirosinas quinasas del receptor-2 del factor de crecimiento endotelial vascular, del receptor del factor de crecimiento epidérmico y del oncogén Reorganizado durante la Transfección (RET). También es inhibidor submicromolar de la tirosina quinasa del receptor-3 del endotelio vascular.

Así mismo, inhibe la migración, proliferación y supervivencia celular endotelial del factor de crecimiento del endotelio vascular y la formación de nuevos vasos sanguíneos en modelos in vitro de angiogénesis. Además, inhibe la tirosina quinasa del receptor del factor de crecimiento epidérmico estimulado en células tumorales y células endoteliales. Vandetanib inhibe la proliferación celular EGFR dependiente y la supervivencia celular in vitro. Vandetanib también inhibe ambas formas activadas del RET, tipo salvaje y la mayoría de las mutadas, e inhibe significativamente la proliferación celular de las líneas celulares del CMT in vitro.

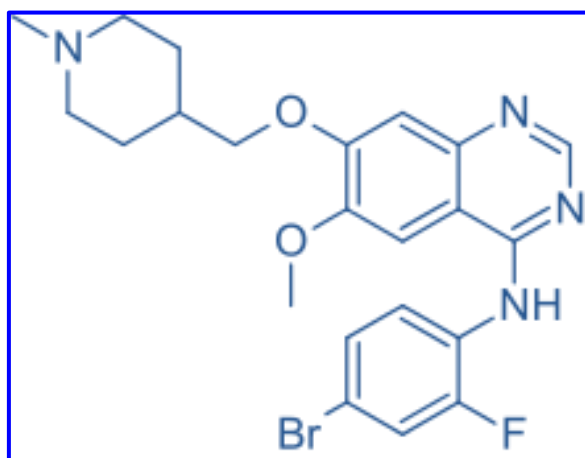


Ilustración 52. Estructura molecular de vandetanib

Su indicación en Ficha Técnica es:

- Cáncer medular de tiroides agresivo y sintomático en pacientes con enfermedad no resecable localmente avanzada o metastásica. En los pacientes en que la mutación del RET no se conoce o es negativa, es posible obtener un menor beneficio.

Durante 2014 se ha utilizado en un único paciente con indicación de cáncer de tiroides, en el servicio de Endocrinología.

DISCUSIÓN

La entrada en vigor de las primeras disposiciones que abrieron el camino de la dispensación de medicamentos desde las FH a los pacientes no ingresados marcó un antes y un después en la actividad y el desarrollo de la FH. Es posible que nadie por aquel entonces, finales de los años 80 y principios de los 90, fuese consciente en realidad de la puerta que estaba abriendo, tímidamente con la Ley General de Sanidad de 1986 en su artículo 103 en que determina la custodia, conservación y dispensación de medicamentos a las FH para sus pacientes ingresados y de aquellos que requieran especial vigilancia, supervisión y control del equipo multidisciplinar y pocos años después con la puesta en marcha del PROSEREME V y el establecimiento de la designación de Uso Hospitalario, mediante la cual los medicamentos así clasificados tienen restringida su dispensación en el medio hospitalario.

Han pasado desde entonces casi treinta años y la FH ha sufrido en este tiempo una gran transformación en esta área, desde la reconducción de recursos económicos hasta nuevos enfoques de actuación directa sobre el paciente que no estaban tan claros en la atención a los pacientes ingresados por parte del farmacéutico de hospital (aunque cada vez lo están más, también en esta área).

Los datos presentados en nuestro trabajo exponen claramente la evolución del consumo según el tipo de pacientes. 2001 es el primer año en que nuestro hospital invierte la proporción del consumo ingresados vs externos, hasta 2009 en que el consumo de pacientes ingresados se incrementa de forma notable hasta casi alcanzar a los pacientes externos. Este hecho puntual está justificado por el cambio de sede del hospital. El hospital nuevo posee mayor número de unidades de enfermería, lo que supone un incremento del número de botiquines y también la descentralización de parte de las existencias del SF por la utilización de los Sistemas Automático de Dispensación en numerosas zonas del hospital. Todo esto hace que se incremente el consumo de forma inicial, pero es a partir de ese año cuando la diferencia entre ingresados y externos se hace cada vez más marcada, debido a la salida al mercado de numerosos medicamentos de Uso

Hospitalario (H) y las normativas comentadas que redirigen la dispensación de numerosos medicamentos de DH (DH) a las FH.

Así mismo, los datos referentes al incremento de consumo coinciden en líneas generales con los expuestos por Herranz y Escudero del Hospital Gregorio Marañón de Madrid, el cual experimentó una subida del 55% frente a un 51% de nuestro hospital, cifras parecidas que responden a una misma normativa. Diferente es el caso del Hospital de Valme de Sevilla, expuesto por Jiménez Galán, con un incremento del 114% que responde probablemente a una normativa diferente que abarca mayor número de medicamentos DH transferidos a los SFH respecto a la Comunidad de Madrid.

Nuestro trabajo se centra en estudiar el consumo de inhibidores de tirosina quinasa. Respecto a los servicios prescriptores coincide con el trabajo de Moriel del Hospital de Móstoles (Madrid) apareciendo, de forma global, como primer servicio Oncología Médica como era de esperar y después Hematología. A gran distancia aparecen servicios como Digestivo y en nuestro caso también Urología, junto a consumos anecdóticos de Medicina Interna y Endocrinología.

En el caso particular de imatinib el servicio que inicialmente prescribe de forma mayoritaria imatinib es Hematología, con un consumo más del doble del que presenta Oncología Médica debido a que como hemos visto, la LMC fue la primera indicación para la que se desarrolló imatinib y también pudo influir el llevar a cabo en el hospital el ensayo clínico comparativo de imatinib con interferón alfa más citarabina. Pero con el paso del tiempo, Oncología Médica ha aumentado su consumo por uso en GIST y otras indicaciones fuera de Ficha Técnica.

Otros ITK que no cumplen con la regla general de consumo mayoritario en Oncología Médica son sorafenib (prescrito en su mayor parte por Digestivo), nilotinib (Hematología) y dasatinib (Hematología).

En cuanto a los medicamentos más prescritos, en los trabajos revisados, como el de Moriel y el de Borrego aparecen siempre en primer lugar imatinib, erlotinib, sorafenib y sunitinib con alguna posible variación entre ellos y luego seguidos del resto, lo cual coincide con nuestro estudio. En los trabajos de Serrano y de Vázquez también aparece imatinib como el primero en cuanto a consumo.

Respecto al coste por paciente, destaca en nuestro estudio el dasatinib, con una media de 28.256 € anuales por paciente, seguido de imatinib con 17.336 € y sorafenib, nilotinib y crizotinib que llegan alrededor de los 13.000 €, sunitinib con 11.514 € y por último gefitinib, pazopanib, erlotinib y lapatinib que están entre 8.000 y 9.000 € por paciente anual. Otros estudios como el de Manresa, publican costes diferentes, situándose a la cabeza nilotinib con 28.734 € por paciente y año, seguido de imatinib con 22.695 € y dasatinib con 19.821 €. Las diferencias se pueden plantear debido a que aquí se habla de coste global, sin tener en cuenta indicaciones ni dosis, por lo que éste puede ser muy variable en función de las dosis utilizadas (reducción de dosis por toxicidad, incrementos por falta de eficacia, indicaciones con dosis más bajas que las habituales, como por ejemplo el uso de imatinib en EICH a dosis de 100 mg/día en lugar de los 400 mg/día estándar de la LMC, etc...).

CONCLUSIONES

Conclusiones

1. La relación entre el hombre y los medicamentos es tan antigua como la misma humanidad. La figura del farmacéutico y en particular, del farmacéutico de hospital, es de gran importancia, en el ámbito de sus competencias, por ser éste quien mejor conoce sus características, efectos, formas correctas de elaboración, conservación y administración, así como los problemas que estos pueden causar en el paciente y la manera de resolverlos.
2. El derecho a la protección a la salud, recogido en la vigente Constitución Española, hace necesario que el Estado desarrolle normativas enfocadas a proteger la salud de la población. En dichas normativas se va a ir perfilando el papel de los profesionales sanitarios dirigido a conseguir dicho objetivo, y entre estos profesionales jugará un importante papel el farmacéutico especialista.
3. Muchas de las preocupaciones de los farmacéuticos actuales no difieren de las que tenían en siglos pasados: la eficacia y la seguridad en el uso de medicamentos así como el seguimiento de sus consumos, han sido, son y seguirán siendo permanente objeto de estudio en nuestra profesión.
4. Durante siglos, los farmacéuticos han trabajado junto al médico cerca del enfermo ingresado, velando por el uso adecuado de los medicamentos en los pacientes. A principios del siglo XX, el farmacéutico pierde ese contacto directo con el paciente y también

con el médico, pasando la mayor parte del tiempo en la Farmacia como dispensador de medicamentos.

5. Durante la segunda mitad del siglo XX se produce la consolidación de la Farmacia Hospitalaria y de la figura del Farmacéutico de Hospital como experto conocedor de los medicamentos y de los efectos terapéuticos y/o nocivos que puedan llegar a tener.
6. La dispensación de medicamentos por los Servicios de Farmacia Hospitalaria, en España, a pacientes no ingresados ha sido recurrente y variable a lo largo de la historia, desde 1860 en que se prohíbe por las Ordenanzas de Farmacia, hasta la llegada de la Ley General de Sanidad de 1986, en que se abre una puerta a la dispensación de medicamentos a pacientes no ingresados.
7. En 1991, con la circular 12/91 del Programa de Selección y Revisión de Medicamentos del Insalud (PROSEREME), se definen los medicamentos de Uso Hospitalario y Diagnóstico Hospitalario, dando vía libre a la dispensación de los medicamentos que cumplían los requisitos establecidos, a los pacientes no ingresados. De esta forma se garantiza un seguimiento especial, por un equipo multidisciplinar en el que es parte importante el farmacéutico, para beneficio de los pacientes que reciben determinados tratamientos y protección a su salud, que es condición básica del estado del bienestar.
8. El desarrollo de dicha normativa ha influido de forma radical en los consumos de la Farmacia Hospitalaria y en su distribución. Durante

los años previos al PROSEREME, los consumos de medicamentos en los hospitales eran debidos en su práctica totalidad a los pacientes ingresados. Una vez se empieza a dispensar a pacientes externos, paulatinamente va incrementándose su consumo, hasta superar, incluso duplicar, al de los pacientes ingresados.

9. A pesar del elevado coste que representa la dispensación de los inhibidores de tirosina quinasa y antineoplásicos orales en general, estos últimos no llegan al 20% del presupuesto manejado en las unidades de pacientes externos, lo cual nos da idea del enorme volumen económico en medicamentos con el que se trabaja en estas unidades.

10. En cuanto a su distribución por servicios, los más consumidores son Hematología y Oncología Médica, seguidos de Digestivo y Urología. El consumo en Endocrinología y Medicina Interna es puntual, hasta la fecha, aunque es probable que aumente en un futuro no lejano. En servicios donde el consumo de medicamentos no es muy elevado, como Urología, el consumo de inhibidores de tirosina quinasa contribuye de forma muy importante al presupuesto total en medicamentos que maneja el servicio, a diferencia de otros en que su presupuesto total es mayor, como Oncología.

11. La utilización de estos medicamentos en condiciones que no se ajustan a Ficha Técnica se aplica en líneas avanzadas de tratamiento en patologías para las que no existe más alternativa terapéutica. Los resultados son difíciles de evaluar debido a la elevada variabilidad de enfermedades implicadas y la dificultad de extracción de los datos en la historia clínica, pero en general no han

demostrado buenos resultados pues en la mayoría de los casos se han suspendido a los pocos meses de comenzar el tratamiento debido a progresión de la enfermedad.

12. La atención farmacéutica proporcionada en las unidades de pacientes externos dentro de un equipo multidisciplinar contribuye a mejorar la eficiencia de los medicamentos, mediante aumento de la adherencia al tratamiento y detección de problemas relacionados con los medicamentos.

13. El Farmacéutico de Hospital es pieza clave en el manejo del uso racional de los medicamentos, contribuyendo con sus actuaciones a mejorar los resultados en salud que tienen los medicamentos en los pacientes y también a optimizar los recursos disponibles.

Conclusión final:

A lo largo de la historia, la relación del farmacéutico con los pacientes ha tenido diversas fluctuaciones, hasta el momento actual, en que esta relación está perfectamente regulada en la normativa vigente. La aplicación de esta normativa ha influido en la distribución de recursos que manejan los Servicios de Farmacia Hospitalarios, tanto en lo económico como en lo humano.

La presencia del farmacéutico especialista en las unidades de pacientes externos, en contacto directo con el paciente y a su vez integrado en el equipo médico, supone un valor añadido y una mejora en el uso racional y en la calidad de la dispensación, en la que se proporciona información,

seguimiento de la adherencia y resolución de problemas relacionados con la medicación, mejorando los resultados en salud e incrementando la seguridad en el uso de los medicamentos.

De esta forma se convierte el farmacéutico especialista en pieza clave para conseguir el equilibrio entre salud, seguridad y sostenibilidad.

BIBLIOGRAFÍA

- Alvarez Soaje, M. (2010). Antigua Botica del Monasterio de Oseira. *Offarm*, 29(2), 90-92.
- Andrés Arribas, I. (1991). *La Botica del Hospital Real y General de Nuestra Señora de Gracia de Zaragoza (1425-1808)*. Tesis. Madrid. Facultad de Farmacia. UCM.
- Antón Torres, R., & et al. (2006). Evaluación de la calidad percibida por los usuarios de una unidad de atención farmacéutica a pacientes externos. *Farmacia Hospitalaria*, 30(2), 99-104.
- ASHP guidelines on documenting pharmaceutical care in patient medical records. (2003). *American Journal of Health System Pharmacy*, 60, 705-707.
- Aufderheide, A., & Rodriguez-Martin, C. (1998). *The Cambridge Encyclopedia of Human Paleopathology*. Cambridge University Press.
- Baccarani, Cortes, Pane, Niederwieser, Saglio, Apperley, & Cervantes et al. (2009). Chronic Myeloid Leukemia: An update of concepts and management recommendations of European Leukemia Net. *Journal of Clinical Oncology*, 27(35), 6041-6051.
- Baccarini, Pileri, Steegmann, Muller, Soverini, & Dreyling. (2012). Chronic Myeloid Leukemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Annals of Oncology*, 72-77.
- Baccarini; Rosti; de Vivo et. al. (2002). A randomized study of interferon alpha versus interferon alpha and low dose arabinosyl cytosine in Chronic Myeloid Leukemia. *Blood*(99), 1527-35.
- Baixauli Fernández, V. (2011) "Medicamentos de dispensación hospitalaria de uso ambulatorio". *El Farmacéutico* (456), 30-31.
- Baldominos, & Castillo. (2002). *Recomendaciones para el desarrollo de Atención Farmacéutica a Pacientes Externos*. SEFH.
- Barrera Galíndez. (2003). *El hospital de la Concepción de la Madre de Dios (vulgo "La Latina") de Madrid y su Botica*. Tesis. Madrid. UCM
- Basante Pol, R. (1977). *Historia de la Farmacia a través del Protocolo Notarial en los primeros años del siglo XVIII*. Tesis inédita. Madrid.
- Basante Pol, R. (1982). "Farmacia Hospitalaria". En Folch, Francés, Muñoz, Puerto, Alegre, Basante, & L. Beecham (Ed.), *Farmacéutico y Sociedad* (1ª ed., págs. 231-261).
- Basante Pol, R. (2004). "La Botica Monástica". En J. García de Cortazar, *Vida y Muerte en el Monasterio Románico* (págs. 111-137). Palencia: Fundación Santa María La Real.
- Basante Pol, R. (2006). *El Farmacéutico en el Siglo XXI*. (Cofares, Ed.) Madrid.
- Basante Pol, R. (2010). *La demencia de un rey: Fernando VI (1746-1759)*. Lecturas Singulares, Real Academia de Farmacia.
- Bases para la Dispensación a Domicilio de Medicamentos de Uso Hospitalario desde los Servicios de Farmacia Hospitalaria. (2009).
- Bernabei, V. (2006). La Farmacia Hospitalaria en Argentina. *Farmacia Hospitalaria*, 30, 139-141.
- Blay, J., & Rutkowski, P. (2014). Adherence to imatinib therapy in patients with gastrointestinal stromal tumors. *Cancer Treatment Reviews*, 40, 242-247.

- Bonal, Domínguez, Cinta, Napal, & Valverde. (2002). *Farmacia Hospitalaria* (Vol. I). (J. Bonal Falgas, Ed.) FEFH.
- Bonal, Domínguez, Cinta, Napal, & Valverde. (2002). *Farmacia Hospitalaria* (Vol. II). (J. Bonal Falgas, Ed.) FEFH.
- Boronat, M., Delgado, O., Puigventós, F., & Puértolas, I. (2002). La unidad de pacientes externos (UPE). Nuestros pacientes clientes. *El Farmacéutico Hospitales* (131).
- Borrás Baseda, R., & Bel Prieto, E. (2008). Servicios de Farmacia Hospitalaria. *Offarm*, 27(2), 59-64.
- Borrego, Y., Jimenez, R., Gómez, E., & Dorantes, B. (2012). "Impacto económico de la gestión de tratamientos oncológicos afectados por la resolución sc 0403/10 desde el servicio de farmacia". En Congreso Nacional de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria 2012. Hospital Nuestra Señora de Valme, Servicio de Farmacia, Sevilla.
- Borrell, A. (1932). *El Restaurador Farmacéutico*(23).
- Calleja, M. (2011). Una consulta más de facultativo especialista de área. *El Farmacéutico*, p.31.
- Campillo, D. (1994). *Paleopatología. Los primeros vestigios de la enfermedad* (Vol. I). Barcelona: Fundación Uriach.
- Capdeville, R., Buchdunger, Zimmermann, & Matter. (2002). Glivec (STI571, Imatinib) a rationally developed targeted anticancer drug. *Nature Reviews*, 493-502.
- Castejon, F. (s.f.). Médicos de hombres y de animales en la antigüedad.
- Civallero, E. (2013). *De tablillas y papiros*. Ensayos sobre la lectura y la escritura en la Antigüedad.
- [Comunidad de Madrid] 2003. "Resolución 14/03. Programa de asistencia Farmacoterapéutica a Pacientes Externos en los Servicios de Farmacia Hospitalaria de la Comunidad de Madrid". Consejería de Sanidad y Consumo, Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios.
- [Comunidad de Madrid]. 2005. "Resolución 102/05. Prescripción y dispensación de hormona de crecimiento a pacientes de la Comunidad de Madrid". Consejería de Sanidad, Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios.
- [Comunidad de Madrid] 2008. Decreto 23/2008, de 3 de abril, del Consejo de Gobierno, por el que se establece la estructura orgánica del Servicio Madrileño de Salud. *Boletín Oficial de la Comunidad de Madrid*. (9 de abril de 2008) 84:10-14.
- [Comunidad de Madrid] 2008. "Resolución 213/08. Se incluyen determinados medicamentos en el Programa de Asistencia Farmacoterapéutica a Pacientes Externos". Consejería de Sanidad y Consumo, Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios
- [Comunidad de Madrid] 2008. "Resolución 669/08. Actualización de la relación de medicamentos incluidos en la Resolución 213/08". Servicio Madrileño de Salud, Dirección General de Gestión Económica y de Compras de Productos Sanitarios y Farmacéuticos.
- [Comunidad de Madrid] 2009. "Resolución 288/09. Actualización de la relación de medicamentos incluidos en el Programa de Asistencia Farmacoterapéutica a Pacientes Externos". Servicio Madrileño de

- Salud, Dirección General de Gestión Económica y de Compras de Productos Sanitarios y Farmacéuticos.
- [Comunidad de Madrid] 2009. "Resolución 984/09. Actualización de medicamentos incluidos en el Programa de Asistencia Farmacoterapéutica a Pacientes Externos". Servicio Madrileño de Salud, Dirección General de Gestión Económica y de Compras de Productos Sanitarios y Farmacéuticos.
- [Comunidad de Madrid] 2010 "Resolución 210/10. Actualización de la relación de medicamentos incluidos en el Programa de Asistencia Farmacoterapéutica a pacientes externos en los Servicios de Farmacia Hospitalaria de la Comunidad de Madrid". Servicio Madrileño de Salud, Dirección General de Gestión Económica y de Compras de Productos Sanitarios y Farmacéuticos.
- [Comunidad de Madrid] 2010. "Resolución 1050/2010. Actualización de los medicamentos incluidos en el programa de asistencia farmacoterapéutica a pacientes externos en los Servicios de Farmacia Hospitalaria de la Comunidad de Madrid". Servicio Madrileño de Salud, Dirección General de Gestión Económica y Compras de Productos Sanitarios y Farmacéuticos.
- [Comunidad Valenciana] 2001 "Orden de Creación de Unidades de Atención Farmacéutica a Pacientes Externos de 31 de julio de 2001". *Diario Oficial de la Comunidad Valenciana* (14 de agosto de 2001)4.064: 18170-18177.
- Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. *Medicamentos Hospitalarios en España.*, Madrid.
- Constituciones y Ordenanzas del Hospital General de Valencia de 1785.* Valencia. Biblioteca Bas Carbonell.
- Constituciones y Ordenanzas para el Gobierno de los Reales Hospitales Generales y de la Pasión de Madrid aprobadas por el rey nuestro señor Carlos III y pasadas por el Real Consejo de Castilla.* (1780 (reimpresión)). Madrid, España.
- Cornelison, M., Jabbour, E., & Welch, M. (Ene-Feb de 2012). Managing Side Effects of Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy to Optimize Adherence in Patients with Chronic Myeloid Leukemia: The Role of the Midlevel Practitioner. *The Journal of Supportive Oncology*, 10(1), 14-24.
- Corral Aragón, A. (2006). *La Formulación Magistral de Medicamentos: Una Necesidad Terapéutica en el Siglo XXI.* Academia de Farmacia de Santa María de España de la Región de Murcia, Cartagena.
- Cowen, D., & Helfand, W. (1992). *Historia de la Farmacia.* Doyma.
- Cremona, C. (1996). La atención al enfermo en los Padres de la Iglesia. *Dolentium Hominum*, 41.
- Deininger, O'Brien, Guilhot, Goldman, Hochhaus, & Hughes et. al. (Diciembre de 2009). "International Randomize Study of Interferon Vs STI571 (IRIS) 8 Years Follow up: Sustained Survival and Low Risk for Progression or Events in Patients with newly diagnosed Chronic Myeloid Leukemia". En *51th Annual Meeting of American Society of Hematology*.

- Díaz Gomez, Lázaro Lopez, & Horta. (2013). Análisis de las intervenciones farmacéuticas realizadas en el área de pacientes externos. *Farmacia Hospitalaria*, 37(4), 295-299.
- Domingo Jimeno, P. (1952). Recuerdo Histórico de la Botica del Hospital del Rey, de Burgos. *Boletín de la Institución Fernán González* (118), 56-71.
- Domingo Jimeno, P. (1963). Una feliz iniciativa: la famosa botica del Hospital de San Juan y su instalación en la Torre de Santa María. *Boletín de la Institución Fernán González* (160), 594-595.
- Druker, Guilhot, O'Brien, Gathmann, Kantarijian, & Gattermann et. al. (2006). Five-year follow-up of patients receiving imatinib for Chronic Myeloid Leukemia. *New England Journal of Medicine*, 355, 2408-2417.
- Eizaguirre, & Burgos. (2006). Tumores GIST. Revisión de la literatura. *Revista Española de Patología*, 39(4), 209-218.
- Escribano Romero, B. (1994). *La Farmacia Hospitalaria en el marco legal del Estado Español y el Estado de las Autonomías. Tesis*. Madrid. UCM
- España. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. (2002) *Consenso sobre Atención Farmacéutica*.
- [España] 1855. "Ley 28/1855 de Servicio General de Sanidad". *Gaceta de Madrid* (7 de diciembre de 1855), 1068
- [España] 1860. Ordenanzas para el ejercicio de la profesión de Farmacia, comercio de drogas y venta de plantas medicinales". *Gaceta de Madrid* (24 e abril de 1860), 115
- [España] 1903. "Resolución de expediente sobre creación de farmacias municipales". *Gaceta de Madrid* (12 de mayo de 1903), 132: 540-541
- [España] 1904. "Real Decreto de 12 de enero de 1904, por el que se aprueba la Instrucción General de Sanidad". *Gaceta de Madrid* (22 y 23 de enero de 1904), 22 y 23: 273-275 y 290-295
- [España] 1944. "Ley de 25 de noviembre de 1944 de Bases de la Sanidad Nacional". *Boletín Oficial del Estado* (26 de noviembre de 1944) 331: 8908-8936.
- [España] 1945 "Orden de 24 de abril de 1945 por la que se establece el envase tipo clínico". *Boletín Oficial del Estado* (2 de mayo de 1945) 122: 3533.
- [España] 1962. "Ley 37/1962, de 21 de julio, sobre hospitales". *Boletín Oficial del Estado* (23 de julio de 1962). 175: 10269-10271
- [España] 1963. "Ley 193/1963 de 26 de diciembre, de Bases de la Seguridad Social". *Boletín Oficial del Estado* (30 de diciembre de 1963). 312: 18181-18190
- [España] 1966. "Decreto 907/1966 de 21 de abril, aprobando el texto articulado primero de la Ley 193/1963 de 28 de diciembre sobre bases de la seguridad social". *Boletín Oficial del Estado*, 96 (22 de abril de 1966), 4778-4807.
- [España] 1967 "Orden de 21 de junio de 1967 por la que se regula la dispensación de medicamentos en las Instituciones Sanitarias de la Seguridad Social". *Boletín Oficial del Estado* (22 de junio de 1967). 148: 8678

- [España] 1972 "Orden de 25 de marzo de 1972 por la que se regula la ordenación de los Servicios Farmacéuticos de las Instituciones Sanitarias Jerarquizadas de la Seguridad Social y se dictan normas para la provisión de plazas de Farmacéuticos de los mismos". *Boletín Oficial del Estado* (19 de julio de 1972) 172: 12954-12955
- [España] 1972 "Orden del 7 de julio de 1972 por la que se aprueba el Reglamento General para el Régimen, Gobierno y Servicio de las Instituciones Sanitarias de la Seguridad Social". *Boletín Oficial del Estado* (19 de julio de 1972) 172 : 12955-12971
- [España] 1977 "Orden 1 de febrero de 1977 por la que se regulan los Servicios Farmacéuticos de los hospitales". *Boletín Oficial del Estado* (19 de febrero de 1977) 43: 4140-4142
- [España] 1977 "Orden de 9 de diciembre de 1977 por la que se regula la formación de Postgraduado de las Instituciones de la Seguridad Social, Administración Institucional y otros Centros Hospitalarios" *Boletín Oficial del Estado* (13 de diciembre de 1977) 297: 27199-27201
- [España] 1978. "Real Decreto 921/1978, de 14 de abril, sobre dispensación controlada de productos farmacéuticos básicos en el recinto de las Insituciones Sanitarias de la Seguridad Social". *Boletín Oficial del Estado* (5 de mayo de 1978), 107: 10598-10599
- [España] 1978. "Real Decreto 946/1978 de 14 de abril, por el que se regula el procedimiento de evaluación y control de la prestación farmacéutica de la Seguridad Social". *Boletín Oficial del Estado* (6 de mayo de 1978), 108: 10685-10687
- [España] 1982. "Resolución 28 de abril de 1982, de la Subsecretaría para la Sanidad, por la que se autoriza el autotratamiento en los enfermos hemofílicos". *Boletín Oficial del Estado* (2 de junio de 1982), 131: 14771-14772
- [España] 1982 "Real Decreto 2708/1982, de 15 de octubre, por el que se regulan los estudios de especialización y la obtención del título de Farmacéutico Especialista". *Boletín Oficial del Estado* (30 de octubre de 1982), 261: 29994-29997
- [España] 1984. "Real Decreto 1359/1984, de 20 de junio, sobre transferencia de funciones y servicios de la Administración del Estado a la Comunidad Autónoma de Madrid en materia de Sanidad". *Boletín Oficial del Estado*, (20 de julio de 1984), 173: 21304-21332
- [España] 1984 "Orden de 20 de julio de 1984 por la que se dispone el cumplimiento de la sentencia dictada por el Tribunal Supremo en el recurso contencioso-administrativo número 407.872, interpuesto contra este Departamento por el Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos". *Boletín Oficial del Estado*(25 de septiembre de 1984), 230: 27923.
- [España] 1986. "Ley 14/1986 de 25 de abril, General de Sanidad". *Boletín Oficial del Estado* (29 de Abril de 1986).102: 15207-15224
- [España] 1990. "Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento". *Boletín Oficial del Estado* (22 de diciembre de 1990). 306: 38228-38246

- [España] 1991. "Circular Nº 12/91, de 17 de abril, de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios". PROSEREME 5.
- [España] 1991. "Circular 8/91, de 23 de abril de 1991, del INSALUD. Dispensación de medicamentos en enfermos hemofílicos VIH positivos y afectados de fibrosis quística por los servicios de farmacia hospitalarios.
- [España] 1992. "Circular 4/1992 del 9 de junio de 1992, del INSALUD sobre regulación de la prescripción y dispensación de medicamentos de uso hospitalario a pacientes no ingresados".
- [España] 1993. "Real Decreto 767/1993, de 21 de mayo, por el que se regula la autorización, registro y condiciones de dispensación de especialidades farmacéuticas y otros medicamentos de uso humano fabricados industrialmente". *Boletín Oficial del Estado*. (2 de julio de 1993), 157: 20161-20185.
- [España] 1995. "Real Decreto 1867/1995, de 17 de noviembre sobre prestaciones farmacéuticas a enfermos de Sida". *Boletín Oficial del Estado* (1 de diciembre de 1995) 287: 35019
- [España] 1995. "Orden de 24 de noviembre de 1995 de desarrollo del Real Decreto sobre prestaciones farmacéuticas a enfermos de Sida en lo relativo a recetas oficiales de la Seguridad Social". *Boletín Oficial del Estado* (2 de diciembre de 1995) 288: 35019
- [España] 2001. "Real Decreto 1479/2001 de 27 de diciembre sobre traspaso a la Comunidad de Madrid de las funciones y servicios del Instituto Nacional de Salud". *Boletín Oficial del Estado* (28 de diciembre de 2001), 311: 50033-50038
- [España] 2003. "Real Decreto 1277/2003, de 10 de octubre, por el que se establecen las bases generales de autorización de centros, servicios y establecimientos sanitarios. *Boletín Oficial del Estado* (23 de octubre de 2003), 254: 37893-37902
- [España] Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (2005). *Riesgos del Uso de Hormona del Crecimiento en personas sanas y paso a "Uso Hospitalario"*.
- [España] 2006. "Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de medicamentos y productos sanitarios". *Boletín Oficial del Estado* (27 de Julio de 2006).178: 28122-28165.
- [España] 2007. "Real Decreto 618/2007, de 11 de mayo, por el que se regula el procedimiento para el establecimiento, mediante visado, de reservas singulares a las condiciones de prescripción y dispensación de medicamentos". *Boletín Oficial del Estado* (12 de mayo de 2007), 114: 20609-20610
- [España] 2007. "Real Decreto 1345/2007, de 11 de octubre, por el que se regula el procedimiento de autorización, registro y condiciones de dispensación de los medicamentos de uso humano fabricados industrialmente". *Boletín Oficial del Estado* (7 de noviembre de 2007) 267: 45652-45698
- [España] 2009. "Real Decreto 1015/2009 de 19 junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales". *Boletín Oficial del Estado* (20 de ulio de 2009) 174: 60904-60913.

- Esteva de Sagrera, J. (1987). *Homenaje al Farmacéutico Español*. Monografía Beecham nº 34.
- Esteva de Sagrera, J. (2002). La Historia de la Farmacia hoy: Proyectos y Perspectivas de Futuro. *Actas de las Jornadas Celebradas por la Sociedad de Docentes Universitarios de Historia de la Farmacia de España*.
- Esteva de Sagrera, J. (2005). *Historia de la Farmacia. Los medicamentos, la riqueza y el bienestar*. Barcelona: Masson.
- Esteva de Sagrera, J. (2006). *Historia de la Farmacia*. Barcelona: Ars Medica.
- Esteva de Sagrera, J. (2007). La Farmacia del siglo XVIII. Una terapéutica barroca. *Offarm*, 26(4), 118-122.
- Esteva de Sagrera, J. (2009). La Farmacia Española durante la Guerra de la Independencia (1808-1812). *Anales de la Real Academia de Farmacia*, 75(E), 513-526.
- Esteva de Sagrera, J., & González Bueno, A. (2009). *Cordialero de Libros y Medicamentos. Homenaje al Dr. José M^a Suñé Arbussá*.
- European Sarcoma Network Working Group. (2012). "Gastrointestinal stromal tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up". *Annals of Oncology*(suplem 7), vii49-vii55.
- Fernández, Sánchez-Cánovas, & Parrilla. (2010). "Controversias en el tratamiento quirúrgico de los tumores del estroma gastrointestinal (GIST) primarios". *Cirugía Española*, 88(2), 69-80.
- Ferrari, J. (2008). "Actualidad del Medicamento". Hospital 12 de Octubre, Servicio de Farmacia, Madrid.
- Folch Andreu, R. (1933). *El primer libro propiamente de Farmacia escrito en castellano*. Madrid: Annal. Universidad de Madrid.
- Folch Andreu, R. (1941). *La Instrucción Farmacéutica durante el Siglo XVIII en los Hospitales Generales de Madrid*. Discurso Sesión Inaugural del curso 1941, Real Academia Nacional de Farmacia, Madrid.
- Folch Jou, G. (1951). *Historia de la Farmacia*.
- Folch Jou, G. (1972). *Historia de la Farmacia*. Madrid.
- Folch Jou, G., Suñé Arbussa, J., & Valverde López, J. (1986). *Historia General de la Farmacia. El Medicamento a través del tiempo* (Vol. 2). Madrid: Sol.
- Francés Causapé, M^a Carmen. (1995). *El Devenir de la Historia de la Farmacia en España*. Real Academia de Farmacia.
- Francés Causapé, M^a Carmen. (2006). *Mesa Redonda sobre Farmacia en tiempos de Miguel de Cervantes Saavedra*. Madrid.
- Francés Pérez, P. (1992). *Historia de la Botica del Hospital del Rey de Burgos. Tesis*. Madrid. Facultad de Farmacia. UCM.
- García Ballester, L. (2001). *La Búsqueda de la Salud. Sanadores y enfermos en al España medieval* (Primera ed.). Barcelona: Ediciones Península.
- García Barreno, P. (1589). *Ordenanzas y Constituciones para el buen Gobierno y Administración del Hospital General de la Misericordia de Madrid y demás hospitales*. Archives Nationales. París.
- García Barreno, P. (1991). *Evolución del Hospital*. Madrid.
- García Barreno, P. (1991). *Hospitales Novohispánicos*.
- García Barreno, P. *El Hospital General de Madrid, CDXXV Años de Historia*.

- García Cortés, E. (1996). Aspectos legislativos y reglamentarios relativos a la farmacia del hospital de Valencia en el siglo XIX. *Gimbernat*, XXV 123-129.
- García de Yébenes Torres, P., & de Andrés Turrión, M. (1997). "La Introducción de la Práctica Química en la Real Botica Española". *Asclepio*, XLIX(2).
- Garrido, Cremades, & G^a Martínez. (1999). "Dispensación a Pacientes Externos". En: Bermejo, Cuña, Napal y Valverde (coords.) *El Manual del Residente*:171-175. Madrid
- Garrison. (1964). *Introducción a la Historia de la Medicina*.
- Gater, A., Heron, L., Abetz-Webb, Coombs, J., Simmons, J., Guilhot, F., & Rea, D. (2012). "Adherence to oral tyrosine kinase inhibitor therapies in chronic myeloid leukemia". *Leukemia Research*, 36(2012), 817-825.
- Gedefo. (2009). *Documento Consenso sobre el uso de Antineoplásicos Orales*. Gedefo, Madrid.
- Gilbar, P., & Carrington, C. (2005). "Oral Antineoplastic Chemotherapy". *Journal of Pharmacy Practice and Research*, 35(8), 195-198.
- Giraldo, Franco, & Palomera. (2003). "*Guía Clínica de Actuación en LMC*". Guía de Práctica Clínica, Fundación para el estudio de la hematología y hemoterapia en Aragón, Zaragoza.
- Gómez Caamaño, J. (1990). *Páginas de Historia de la Farmacia*. (S. Nestlé, Ed.)
- Gómez Rodríguez, L. (2013). *Los hijos de Asclepio. Asistencia Sanitaria en guerras y castástrofes*. Tesis. UNED
- Gómez Rodríguez, S. (1991). *El Hospital de la Misericordia de Toledo en el siglo XIX*. Tesis. Madrid. Facultad de Farmacia. UCM.
- Gomis, A., & Sánchez-Moscoso, A. (1997). "El hospital: una institución medieval". En: Gomis, A. *Momentos de la Farmacia Medieval*, 16-19. (Universidad de Alcalá de Henares)
- González Bueno, A. (1994). *El entorno sanitario en el Camino de Santiago*. Madrid: Cátedra.
- González Bueno, A. (2013). "Boticas y boticarios en el Madrid de 1812". *Anales de la Real Academia de Farmacia*, 79(1), 111-130.
- González Nuñez. (2006). *La farmacia en la historia. La historia de la farmacia*. Barcelona: Grupo Ars XXI.
- González, F., Navarro, A., & Sánchez, M. (2005). *Los Hospitales a través de la Historia y el Arte* (1^a Ed.). Barcelona: Ars Médica.
- Goodin, S., Griffith, N., Chen, B., Chuk, K., Daouphar, M., Doreau, C., & Patel, R. (2011). "Safe Handling of Oral Chemotherapeutic Agents in Clinical Practice: Recommendations From an International Pharmacy Panel". *Journal of Oncology Practise*, 7(1), 7-12.
- Goti Iturriaga, J. (1981). *Historia de los Hospitales Vascos*. Salamanca: Europa Artes Gráficas.
- Granjel, S. (1981). *La Medicina Española Antigua y Medieval*. Salamanca: Universidad de Salamanca.
- Grupo Andaluz de LMC. (2013). *Guía Andaluza de Leucemia Mieloide Crónica*. Guía de Práctica Clínica, Asociación Andaluza de Hematología y Hemoterapia.

- Guerra F. (2007). *Historia de la Medicina*. Madrid: Norma Capital.
- Guiachetto, G., Danza, A., Lucas, L., Cristinani, F., & Cuñeti, L. (2008). "Hospitalizaciones por reacciones adversas a medicamentos y abandono del tratamiento farmacológico en el hospital universitario". *Revista Médica del Uruguay*(24), 102-8.
- Guilhot, Chastang, & Michallet et. al. (1997). "Interferon alfa-2b combined with cytarabine versus interferon alone in Chronic Myeloid Leukemia". *New England Journal of Medicine*(337), 223-9.
- Gutierrez Rodilla, B. (2002). "La salud en la España Medieval". *Asclepio*, LIV.
- Hernán Ramírez, J.. *Estructura Molecular de los Receptores de Tirosina Kinasa*. Universidad ICESI, Facultad de Medicina.
- Herranz, A., & Escudero, V. (Noviembre de 2012). "Robótica y nuevas tecnologías en la dispensación de medicamentos" En: XII Argentino y I Sudamericano Congresos de Farmacia Hospitalaria. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Servicio de Farmacia Hospitalaria. Madrid. [En línea]. http://www.aafhospitalaria.org.ar/imagenes/descargas/aafh_Robotica_y_nuevas_tecnologias_en_la_dispensacion_Dra_A._Herranz_Dr_V._Escudero.ppsx [consultado el 18 de abril de 2014)
- Herreros de Tejada, A. (2006). "La Farmacia Hospitalaria en España: el Ayer, el Hoy y el Mañana". *Revista de la OFIL*, 16(3), 42-46.
- Hochhaus, O'Brien, Guilhot, Druker, Branford, Foroni, & IRIS Investigators. (2009). "Six years follow-up of patients receiving imatinib for the first-line treatment of Chronic Myeloid Leukemia". *Leukemia*(23), 1054-1061.
- Hughes, Hochhaus, & Branford. (2010). "Long term prognostic significance of early molecular response to imatinib in newly diagnose chronic myeloid leukemia: an analysis from the International Randomized Study of Interferon and STI571 (IRIS)". *Blood*, 116(19), 3758-3765.
- INSALUD (1997). *Guía de Gestión de los Servicios de Farmacia Hospitalaria.*, Subdirección General de Atención Especializada.
- INSALUD (2001). *Servicio de Farmacia Hospitalaria, Catalogo de Productos y Facturación.* Subdirección General de Atención Especializada, Madrid.
- Instituto de Estudios Celulares y Moleculares.* [En línea]. <http://www.e-icm.net/files/wwphil.pdf> [Consultado el 12 de octubre de 2013]
- Jáuregui González, M. (1974). *La Revolución Farmacéutica 1884-1974*. Real Academia de Farmacia, Madrid.
- Jimenez Caballero, E. (2010). *La Farmacia Hospitalaria: Evolución y Retos*. Santiago de Compostela.
- Jimenez Galán, R. (2012). *Evolución Histórica de la Actividad Asistencia el Área de Pacientes Externos*. Hospital de Valme, Servicio de Farmacia. [En línea]. <http://www.farmacivalmecpv.com/app/download/5711023411/Ponencia+Dra+Jimenez+Galan.pdf?t=1340915546> [Recuperado el 6 de febrero de 2014]
- Khandelwal, N., Duncan, I., Ahmed, T., Rubinstein, E., & Pegus, C. (2011). "Impact of Clinical Oral Chemotherapy Program on Wastage and Hospitalizations". *Journal of Oncology Practice*, 7(3s), 25-29.

- Laín Entralgo. (1972). *Historia Universal de la Medicina* (Vol. II). Barcelona: Salvat.
- Laín Entralgo, P. (1993). *Historia de la Medicina*. Barcelona: Masson-Salvat.
- Laso Ballesteros, Á. (2007). "El Archivo del Hospital de la Resurrección y Provincial de Valladolid: estructura y contenido". *Revista de la Asociación Española de Historia de la Medicina*, 27, 273-292.
- López Muñoz, Álamo, & García-García. (2008). "Locos y dementes en la literatura cervantina: a propósito de las fuentes médicas de Cervantes en materia neuropsiquiátrica". *Revista de Neurología*, 46(8), 489-501.
- López Terrada, M. (1996). "Los Estudios Historiomédicos sobre el Tribunal del Protomedicato y las Profesiones Sanitarias en la Monarquía Hispánica en los siglos XVI al XVIII". *Dynamis. Acta Hispanica ad Medicinæ Scientiarumque Historiam Illustrandam*, 16, 21-42.
- López Terrada, M., & Lanuza Navarro, T. (2007). *Los Estudios Históricos sobre el Hospital General de Valencia*. Valencia: Fundación Hospital Reial i General.
- Machado I, et al. (2013). "Tumor del estroma gastrointestinal gástrico epitelioides en el curso de una leucemia de linfocitos grandes granulares". *Revista Española de Patología*, 47(1), 61-66.
- Machín Morón, M., & Basante Pol, R. (2005). *La Asistencia Sanitaria en el Camino de Santiago: El Real Hospital de San Antonio Abad de Villafranca Montes de Oca (Burgos)*. Madrid: Fundación Cofares.
- Manresa, R., Plaza, A., Sanchez, I., Selvi, P., Sánchez, M., Espuny, A., & Titos, J. (2013). "Impacto económico tras la implantación de los nuevos antineoplásicos orales a la unidad de pacientes externos". En: I Congreso de Oncología Médica y Farmacia Oncológica. Hospital de Murcia. [En línea]: http://www.doctaforum.net/congresos/gestor/ckfinder/userfiles/files/tendiendopuentes/posters/P_28.pdf. [Consultado el 6 de febrero de 2014]
- Marquez-Peiró, J., & Perez-Peiró, C. (2008). "Evaluación de la satisfacción e insatisfacción de pacientes atendidos en la unidad de atención farmacéutica a pacientes externos". *Farmacía Hospitalaria*, 32(2), 71-6.
- Martín Barea, M^a P. (2007) "Legislación Farmacéutica en 2006. Novedades y Modificaciones". *Offarm*, 26(2), 100-112.
- Martínez Ramos, C. (2009). El Sistema Nacional de Salud. Situación Actual. *Reduca (Recursos Educativos)*, 1(1), 1-18.
- Martínez Tejero, V., Mendaza, M., & Peralta, T. (1979). "La Farmacia Clínica en los Reales Hospitales General y de la Pasión de Madrid, según las Constituciones y Ordenanzas aprobadas por Carlos III en 1760". *Revista del XXIII Congreso Nacional de la Asociación Española de Farmacéuticos de Hospitales*. Zaragoza, 1979; 259-263.
- Mendaza, M., Andrés, I., Pardo, M., Valladares, & Palomo. (1987). A.E.F.H: Orígenes, evolución, objetivos y perspectivas. *Revista de la Asociación Española de Farmacéuticos de Hospital*, 885-891.
- Moncín, C., Andrés, I., & Vidal, M. (2001). "El Personal de la Farmacia en un Hospital del Siglo XIX. El Farmacéutico o Regente de la Botica". *Offarm*, 130-139.

- Moncín, C., Andrés, I., & Vidal, M. (2001). "El Personal de la Farmacia en un Hospital del Siglo XIX. Practicantes, Aprendices y Hierbero". *Offarm*, 114-121.
- Montero, A., & et al. (2006). "Calidad percibida por los pacientes externos en la consulta de atención farmacéutica del servicio de farmacia". *Farmacia Hospitalaria*, 30(2), 105-111.
- Monzón, Trela, Reyes, & Vallejos. (2007). "Mesilato de Imatinib como alternativa terapeutica en la fase crónica de la Leucemia Mieloide Crónica". *Revista de Postgrado de la Via Cátedra de Medicina*(166), 15-24.
- Moraleta Jimenez, J. (2011). *Pregrado de Hematología*. Madrid.
- Moriel S., M., Pardo, J., Segura, M., Lallana, E., Calderon, C., & Catalá, R. (2009). "Análisis del perfil de prescripción y seguridad de los antineoplásicos orales". En: 54º Congreso Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Hospital Universitario Móstoles, Servicio de Farmacia. Madrid.
- Muñoz Alonso, Dolores (2010) De Hospital a Museo, las sucesivas transformaciones de un hospital inacabado: el Hospital General de Madrid. Tesis. Universidad Politécnica de Madrid
- MyCMLlife. (2012). Consultado el 1 de 3 de 2014, de <http://www.mycmlife.eu/es/treatment>
- Navarro, R. (2002). *Historia de la Sanidad en España*. Lunwerg.
- Obel, L., Huertas, M., Bulo, R., Fernández, M., García, F., & Manzano, M. (2013). "Impacto económico derivado de la entrada en vigor de la resolución sc 0403/10 en un distrito sanitario andaluz". *Farmacia Hospitalaria* (Supl 1), 434.
- O'Brien, Guihot, Larson, Gathmann, Bacarani, & Cervantes et. al. (2003). "Imatinib compared with Interferon and low dose Cytarabine for newly diagnosed Chronic-Phase Myeloid Leukemia". *New England Journal of Medicine*, 11(348), 994-1004.
- ORPHANET. *Portal de Información de Enfermedades Raras y Medicamentos Huérfanos*. [En línea] <http://www.orpha.net> [Consultado el 12 de octubre de 2013]
- Ortiz Melón, J. (2009). *Tirosin Quinasas como dianas farmacológicas*. Real Academia de Farmacia, Madrid.
- Parsad, S., & Ratain, M. (2007). "Oral chemotherapy. Standardised dosing can improve the safe of prescribing". *British Medical Journal*, 334, 376.
- Pavón, Hernández, Fagundo, & Agramonte. (2005). "Imatinib en leucemia mieloide crónica". *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia*, 21(3).
- Peralta, M., & Carvajal, P. (2008). "Adherencia al tratamiento". *Revista del Centro Dermatológico Pascua*, 17(3), 84-88.
- Perez, P. (2003). "Paleopatología animal. Los vertebrados fósiles en la historia de la vida". En: Jimenez Fuentes y Civis Llovera (Eds.) *Excavación, estudio y patrimonio*. 57, 321-361
- Phillips, & et. al. (2014). "Hospital admissions caused by adverse drug events: an Australian prospective study". *Australian Health Review*, 38(1), 51-7.

- Pons Pons, J. (2009). *Los inicios del seguro social de salud en España 1923-1949. Del seguro de maternidad al Seguro Obligatorio de Enfermedad*. En: XVI Encuentro de Economía Pública: 5 y 6 de febrero de 2009 : Palacio de Congresos de Granada [En línea]: <http://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=2942283> [Consultado el 9 de diciembre de 2014]
- Puerto Sarmiento, F. (1992). Ciencia y Farmacia en la España decimonónica. *Ayer*, 7: 153-191
- Puerto Sarmiento, F. (1993). La Farmacia Renacentista Española y la Botica de El Escorial. 74-131.
- Puerto Sarmiento, F. (1997). *El Mito de Panacea*. Madrid: Doce Calles.
- Puerto Sarmiento, J. (2009). *La Triaca Magna*. (Real Academia de Farmacia Ed.) Madrid.
- Puigventos, F. (2011). *La Evaluación y Selección de Medicamentos en el Hospital*. Hospital Son Espases, Servicio de Farmacia Hospitalaria.[En línea]: <http://www.elcomprimido.com/FARHSD/Sesion16Junio2011Puigventos4.ppt.pdf> [Consultado el 22 de septiembre de 2012]
- Rebollo, N., Moreno, A., Revilla, N., De la Torre, C., Del Valle, S., & Molero, A. (2013). "Repercusión del cambio den las condiciones de dispensación de citostáticos orales en un área de salud". *Farmacia Hospitalaria* (Supl 1), 130.
- Recomendaciones de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria para el desarrollo de Atención Farmacéutica a pacientes externos con dispensación*. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. [En línea]: http://www.sefh.es/normas/Pacientes_externos.pdf [Consultado el 10 de abril de 2014]
- Reeves, D., Kam, T., & Storey, S. (2013). "Oral Antineoplastic Handling at Health Care Institutions in the United States: Survey of Nurses and Pharmacists". *Hospital Pharmacy*, 48(4), 308-313.
- Reig, J., Lorente, L., Monte, E., Marrero, P., Valero, S., & Poveda, J. (2012). "Impacto asistencial y económico de la dispensación hospitalaria de la terapia antineoplásica oral". En: 57º Congreso de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Servicio de Farmacia, Valencia.
- Rodriguez , E., González, I., Pacheco, M., Puebla, V., Arias, L., & Ambit, M. (2009). "Impacto económico tras la incorporación de los nuevos antineoplásicos orales a la unidad de pacientes externos". En: 54º Congreso de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Hospital Clínico San Carlos. Madrid.
- Rojo Gonzalez, B. (1951). "Los Farmacéuticos en el Reinado de los Reyes Católicos". *Instituto Tello Téllez de Meneses* (6)209-217.
- Rojo Vega, A. (s.f.). *Historia de la Botica del Hospital de Esgueva de Valladolid, siglo XVI*. [En línea], <http://anastasiorojovega.com>: [Consultado el 28 de enero de 2013]
- Romero Jimenez, & et. al. (2009). "Seguimiento farmacoterapéutico a pacientes VIH y adherencia al Tarv". *Revista de resúmenes de comunicaciones científicas*. 54º Congreso de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria.

- Saíz Carrero, A. (2006). "Historia del Hospital General o Provincial de Madrid, cuna de un servicio de urología centenario". *Arch. Esp. Urol*, 59(7), 663-673.
- Sanchez Madrid, V. (1991). *El Servicio de Farmacia en Hospitales Militares Españoles*. Madrid.
- Sanchez Madrid, V. (1995). *El Servicio de Farmacia en Hospitales Militares Españoles. Tesis*. Facultad de Farmacia. UCM.
- Sanchez-Gili, M., Toro-Chico, P., Perez-Encinas, M., Gomez-Pedrero, A., & Portolés-Perez, J. (2010). "Intervención farmacéutica en la adherencia al tratamiento de pacientes con enfermedad renal crónica". *Revista de Calidad Asistencial*, 26(3), 146-51.
- Sanjurjo, Alerany, Martinez, Álvarez de Toledo, & Ausejo. (2006). *Farmacia Clínica y Astencial en el entorno de Pharmaceutical Care* (Vol. II y III). Universidad de Valencia.
- Sanmartin Miguez, J. (2001). "Los Boticarios del Hospital Real de Santiago de Compostela del siglo XVIII". *Asclepio*, LIII(1).
- Santos R., B. (2013). Mas medicamentos hospitalarios, menos costes. *Nueva Tribuna*.
- Sanz Ayán C y García García B. (1993) "Rendimiento y gestión del negocio teatral en Madrid a fines del Siglo XVI y principios del XVII. La Cofradía de la Soledad" Actas III. Centro Virtual Cervantes.
- Sanz Serrulla, J. (2011). Historia de la Botica del Hospital de San Mateo de Sigüenza.
- Schindler, Bornmann, Pellicena, Miller, Clarkson, & Kuriyan. (2000). "Structural Mechanism for STI571 inhibition of Abelson tyrosine kinase". *Science*, 289, 1938-1942.
- Segovia de Arana, J. Asistencia Sanitaria y Seguridad Social en España. (págs. 769-783). Madrid.
- Serrano V., M., Amador, M., Viñuales, M., Martínez, A., Serrate, I., & Ramirez, M. (2013). "Impacto económico y asistencial de los tratamientos orales onco-hematológicos dispensados desde el servicio de farmacia". *Farmacia Hospitalaria* (Supl 1), 434.
- Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria*. (2007). *Principios de Atención Farmacéutica y Práctica Clínica en Pacientes Externos*.
- Soto, Ríos, & Barbado. (2008). "Las células intersticiales de Cajal: otra contribución a la medicina moderna". *Revista Clínica Española*, 208(11).
- Suñé Arbussá, J. (1978). "Estado actual y problemas futuros de la formación de especialistas en Farmacia Hospitalaria". *Revista del XXIII Congreso Nacional de la Asociación Española de Farmaceuticos de Hospital*, 27-35.
- Suñé Arbussa, J. (2001). "Validez reglamentaria del PROSEREME 5". *Offarm*, 68-69.
- Suñé Arbussa, J. (2006). "Dispensación de medicamentos de Uso Hospitalario". *Offarm*, 25(8), 50-51.
- Suñé Arbussá, J., & Bel Prieto, E. (1984). "Breve Historia de la Farmacia Hospitalaria". *Todo Hospital*, 10, 61-66.

- Suñé Arbussá, J., & Bel Prieto, E. (1994). "*Compilación de Legislación en Farmacia Hospitalaria*". Madrid. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria.
- Suñé Arbussa, J., & Bel Prieto, E. (2002). "Legislación". En: Cinta Gamundi (coord.) *Farmacia Hospitalaria* (Vol. 1, págs. 29-62). Ed. Doyma.
- Tortajada , & et. al. (2009). "Análisis de las intervenciones y seguimiento farmacoterapéutico en en el paciente VIH". *Revista de resúmenes de comunicaciones científicas. 54 congreso SEFH*.
- Valverde López , J. (2009). *Los Servicios Farmacéuticos del Hospital de los Reyes, de Granada*. Granada: Universidad de Granada.
- Vazquez, S., Nogal, B., López, B., Oliveria, M., Sanz, M., & Rodriguez, M. (2013). "Atención Farmacéutica a pacientes oncohematológicos en tratameinto con quimioterapia oral. Evaluación del impacto asistencial y económico". *Farmacia Hospitalaria*(Supl 1), 93.
- Vega Alocén, R. (2003). *Normativa Legal sobre Especialidades Farmacéuticas Publicitarias en España y su situación en el entorno europeo. Tesis*. Facultad de Farmacia. UCM. Madrid
- Weingart, S., Brown, E., Bach, P., Eng, K., Johnson, S., & Kuzel, T. (Marzo de 2008). " NCCN Task Force Report: Oral Chemotherapy". *Journal of the Comprehensive Cancer Network*, 6(supl 3), S1-14.
- Winkeljohn, D. (2007). "Oral chemotherapy medications: The need for a nurse`s touch". *Oncology Nursing*, 11(6), 793-796.

ÍNDICES

Índice de Gráficos

Gráfico 1. Evolución del consumo de medicamentos en pacientes externos vs pacientes ingresados.....	179
Gráfico 2. Contribución del gasto de externos al resto del consumo.....	180
Gráfico 3. Evolución del número de pacientes externos atendidos en la UPE.....	181
Gráfico 4. Evolución en el consumo del programa Antineoplásicos Orales.....	182
Gráfico 5. Consumo de ANEOs vs total de Pacientes Externos.....	197
Gráfico 6. Consumo relativo de ITK frente al total de ANEOs.....	198
Gráfico 7. Consumo de ANEOs respecto al total de antineoplásicos consumidos en régimen ambulatorio.....	199
Gráfico 8. Evolución del número de pacientes en tratamiento con imatinib en el HUPH.....	225
Gráfico 9. Evolución del consumo de imatinib en el HUPH.....	225
Gráfico 10. Consumo de imatinib vs resto de ANEOs.....	226
Gráfico 11. Consumo de imatinib vs resto de ITK.....	227
Gráfico 12. Consumo de imatinib por servicios en el HUPH.....	228
Gráfico 13. Distribución por servicios del consumo de imatinib en 2008.....	229
Gráfico 14. Distribución por servicios del consumo de imatinib en 2013.....	229
Gráfico 15. Pacientes tratados con imatinib en el HUPH por servicio clínico.....	230
Gráfico 16. Indicaciones en que se ha usado imatinib en HUPH.....	231
Gráfico 17. Indicaciones tratadas con imatinib por el Servicio de Hematología en HUPH.....	232
Gráfico 18. Indicaciones tratadas con imatinib por el Servicio de Oncología Médica en HUPH.....	233
Gráfico 19. Indicaciones en que se ha usado imatinib FFT en HUPH.....	234
Gráfico 20. Indicaciones en que se ha usado imatinib FFT por el Servicio de Hematología en HUPH.....	235
Gráfico 21. Indicaciones en que se ha utilizado imatinib FFT por el Servicio de Oncología Médica en HUPH.....	236
Gráfico 22. Evolución del número de pacientes externos en tratamiento con erlotinib en HUPH.....	240
Gráfico 23. Evolución del consumo de erlotinib en el HUPH.....	241
Gráfico 24. Consumo de erlotinib vs resto de ANEOs.....	242
Gráfico 25. Consumo de erlotinib vs resto ITK.....	242
Gráfico 26. Indicaciones en que se ha usado erlotinib en HUPH.....	243
Gráfico 27. Indicaciones en que se ha usado erlotinib FFT en HUPH.....	244
Gráfico 28. Evolución del número de pacientes externos en tratamiento con sorafenib en el HUPH.....	248
Gráfico 29. Evolución del consumo de sorafenib en el HUPH.....	248
Gráfico 30. Consumo de sorafenib vs resto de ANEOs.....	249
Gráfico 31. Consumo de sorafenib vs resto de ITK.....	250

Gráfico 32. Consumo de sorafenib por servicios en HUPH	251
Gráfico 33. Distribución del consumo de sorafenib por servicios clínicos en 2012	251
Gráfico 34. Distribución del consumo de sorafenib por servicios clínicos en 2013	252
Gráfico 35. Pacientes tratados con sorafenib por servicios clínicos en HUPH	253
Gráfico 36. Indicaciones en las que se ha usado sorafenib en el HUPH.....	253
Gráfico 37. Indicaciones tratadas con sorafenib por el servicio de Oncología	254
Gráfico 38. Evolución del número de pacientes externos en tratamiento con sunitinib en HUPH	257
Gráfico 39. Evolución del consumo de sunitinib en HUPH	258
Gráfico 40. Consumo de sunitinib vs resto de ANEOs.....	259
Gráfico 41. Consumo de sunitinib vs resto de ITK.....	259
Gráfico 42. Consumo de sunitinib por servicios en HUPH.....	260
Gráfico 43. Distribución del consumo de sunitinib en 2008.....	261
Gráfico 44. Distribución por servicios del consumo de sunitinib en 2013.....	261
Gráfico 45 . Pacientes tratados con sunitinib en HUPH.....	262
Gráfico 46. Indicaciones en las que se ha usado sunitinib.....	263
Gráfico 47. Indicaciones tratadas con sunitinib por el Servicio de Oncología Médica en HUPH	264
Gráfico 48. Indicaciones en que se ha usado sunitinib FFT en HUPH	265
Gráfico 49. Evolución del número de pacientes externos en tratamiento con dasatinib en el HUPH	268
Gráfico 50. Evolución del consumo de dasatinib en HUPH.....	269
Gráfico 51. Consumo de dasatinib vs resto de ANEOs.....	270
Gráfico 52. Consumo de dasatinib vs resto de ITK.....	270
Gráfico 53. Indicaciones en que se ha usado dasatinib en HUPH.....	271
Gráfico 54. Evolución de los pacientes tratados con nilotinib en HUPH	274
Gráfico 55. Evolución del consumo de nilotinib en HUPH.....	274
Gráfico 56. Consumo de nilotinib vs total ANEOs.....	275
Gráfico 57. Consumo de nilotinib vs total de ITK.....	276
Gráfico 58. Consumo de nilotinib por servicios en HUPH	277
Gráfico 59. Evolución del número de pacientes en tratamiento con nilotinib en HUPH.....	277
Gráfico 60. Distribución de indicaciones en que se ha usado nilotinib en HUPH.....	278
Gráfico 61. Indicaciones en que se ha usado nilotinib FFT en HUPH	279
Gráfico 62. Evolución de pacientes en tratamiento con lapatinib en HUPH.....	282
Gráfico 63. Evolución del consumo de lapatinib en HUPH.....	282
Gráfico 64. Consumo de lapatinib vs total de ANEOs.....	283
Gráfico 65. Consumo de lapatinib vs total ITK.....	284
Gráfico 66. Evolución del número de pacientes en tratamiento con gefitinib en HUPH	287
Gráfico 67. Evolución del consumo de gefitinib en HUPH	288

Gráfico 68. Consumo de gefitinib vs total ANEOs.....	289
Gráfico 69. Consumo de gefitinib vs total ITK.....	289
Gráfico 70. Indicaciones en que se ha usado gefitinib en HUPH	290
Gráfico 71. Evolución del número de pacientes tratados con pazopanib en HUPH	293
Gráfico 72. Evolución del consumo de pazopanib en HUPH.....	293
Gráfico 73. Consumo de pazopanib vs total de ANEOs.	294
Gráfico 74. Consumo de pazopanib vs total ITK.....	295
Gráfico 75. Consumo de pazopanib por servicio clínico en HUPH	296
Gráfico 76. Pacientes tratados con pazopanib en HUPH.....	296
Gráfico 77. Indicaciones en que se ha usado pazopanib en HUPH.....	297
Gráfico 78. Indicaciones en que se ha usado pazopanib fuera de ficha técnica en HUPH.....	298
Gráfico 79. Evolución del número de pacientes tratados con crizotinib en HUPH.....	301
Gráfico 80. Evolución del consumo de crizotinib en HUPH.....	302
Gráfico 81. Consumo comparativo de los ITK desde 2008 hasta 2013.....	303
Gráfico 82. Consumo comparativo de los ITK desde 2008 hasta 2013.....	304
Gráfico 83. Consumo comparativo de los servicios clínicos por años.....	305
Gráfico 84. Consumo comparativo durante los años del estudio por servicio clínico.....	306
Gráfico 85. Evolución del coste por paciente de cada medicamento	306
Gráfico 86. Consumo de ITK por el Servicio de Hematología respecto al consumo total del servicio.....	308
Gráfico 87. Consumo de ITKs hematológicos respecto al total del consumo del servicio en pacientes no ingresados	309
Gráfico 88. Consumo de ITK por el Servicio de Oncología Médica respecto al consumo total del servicio	310
Gráfico 89. Consumo de ITKs oncológicos respecto al total del consumo del servicio en pacientes no ingresados	310
Gráfico 90. Consumo de ITK por el Servicio de Digestivo respecto al consumo total del servicio.....	311
Gráfico 91. Consumo de ITKs de digestivo respecto al total del consumo del servicio en pacientes no ingresados	312
Gráfico 92. Consumo de ITK por el Servicio de Urología respecto al consumo total del servicio.....	313
Gráfico 93. Consumo de ITKs de urología respecto al total del consumo del servicio en pacientes no ingresados	313
Gráfico 94. Consumo de ITK por el Servicio de Endocrinología respecto al consumo total del servicio ...	314
Gráfico 95. Consumo de ITKs de endocrinología respecto al total del consumo del servicio en pacientes no ingresados	315
Gráfico 96. Consumo por unidades de los ITK en uso compasivo por medicamento.....	317
Gráfico 97. Consumo por unidades de los ITK en uso compasivo por año.....	317

Índice de Ilustraciones

<i>Ilustración 1. Código de Hammurabi. Museo del Louvre. París</i>	33
<i>Ilustración 2. Copa de Hygea en las ruinas de Éfeso (actual Turquía). Foto de Elena García. 2011</i>	38
<i>Ilustración 3. Túnel para la interpretación de los sueños en el Asclepeion de Pérgamo.</i>	40
<i>Ilustración 4. Estructura del Asclepeion de Pérgamo. Foto de Elena García. 2011</i>	41
<i>Ilustración 5. Hospital de la Reina. Cuadro del Museo de Farmacia Militar de Madrid.</i>	66
<i>Ilustración 6. Fachada principal del Hospital de La Latina en la calle Toledo, de Madrid.</i>	73
<i>Ilustración 7. Título facsímil de la obra original Modus Faciendi. Folch Andreu.</i>	79
<i>Ilustración 8. Título de las Constituciones del Hospital General de la Misericordia de Madrid de 1589</i>	84
<i>Ilustración 9. Capítulo décimo sobre el Boticario y su ayudante.</i>	85
<i>Ilustración 10. Imagen de la portada de la Pharmacopea Matritensis.</i>	93
<i>Ilustración 11. Capítulo IX, de la Botica, de las Constituciones y Ordenanzas para el Gobierno de los Reales Hospitales Generales y de la Pasión de Madrid 1760.</i>	98
<i>Ilustración 12. Capítulo XXIV dedicado a la Botica.</i>	99
<i>Ilustración 13. Concordia y Reales Ordenanzas para el régimen y gobierno de la Facultad de Farmacia en 1800. (Gómez Caamaño J. , 1990)</i>	104
<i>Ilustración 14. Ley General de Sanidad de 1855.</i>	107
<i>Ilustración 15. Ordenanzas para el ejercicio de la profesión de Farmacia, comercio de drogas y venta de plantas medicinales. Real Decreto de 18 de abril de 1860.</i>	109
<i>Ilustración 16. Real Decreto de 12 de enero de 1904 que aprueba la Instrucción General de Sanidad. Artículo 70 y 71.</i>	116
<i>Ilustración 17. Orden médica manual para pacientes de nuevo ingreso, con registro de enfermería.</i>	127
<i>Ilustración 18. Orden médica informatizada para prescripción de tratamientos y registro de enfermería.</i>	133
<i>Ilustración 19. Ficha de dispensación de medicamentos de uso hospitalario y Ficha de control del gasto de medicamentos de uso hospitalario. Circular 4/1992, del INSALUD, sobre regulación de la prescripción y dispensación de medicamentos de uso hospitalario a pacientes no ingresados.</i>	142
<i>Ilustración 20. Orden de dispensación de medicamentos de uso hospitalario a pacientes no ingresados.</i>	142
<i>Ilustración 21. Anexo I de la Resolución 14/03 de la DGFPs de la Comunidad de Madrid.</i>	151
<i>Ilustración 22. Foto aérea de la Clínica Puerta de Hierro en la que se ven los edificios de hospitalización, policlínica (donde se localiza el SF) y residencia</i>	164
<i>Ilustración 23. Localización del HUPHM en la Comunidad de Madrid</i>	166
<i>Ilustración 24. Localización del Servicio de Farmacia en el plano del HUPH</i>	167
<i>Ilustración 25. Nuevas tecnologías en el Servicio de Farmacia.</i>	168
<i>Ilustración 26. Consulta de Atención Farmacéutica de la Unidad de Pacientes Externos.</i>	173
<i>Ilustración 27. Información mensual con número de pacientes nuevos y sucesivos atendidos en la UPE176</i>	
<i>Ilustración 28. Indicadores trimestrales con objetivos marcados por la Consejería de Sanidad</i>	177
<i>Ilustración 29. Translocación de cromosomas 9 y 22 que da lugar al cromosoma Philadelphia</i>	201

<i>Ilustración 30. Núcleo de la estructura del compuesto original con actividad inhibitoria proteína quinasa. (Capdeville, Buchdunger, Zimmermann, & Matter, 2002).</i>	202
<i>Ilustración 31. Núcleo de la estructura con grupo 3' piridil en posición 3' de la pirimidina (Capdeville, Buchdunger, Zimmermann, & Matter, 2002).</i>	203
<i>Ilustración 32. Estructura con adición de grupo amida en radical fenilo.</i>	204
<i>Ilustración 33. Núcleo de la estructura con radical metilo en posición 6 del anillo diamino fenil (Capdeville, Buchdunger, Zimmermann, & Matter, 2002).</i>	205
<i>Ilustración 34. Estructura del compuesto original con radical N-metilpiperazina.</i>	206
<i>Ilustración 35. Estructura molecular de STI 571 (Imatinib)</i>	206
<i>Ilustración 36. Etapas en el desarrollo de LMC.</i>	212
<i>Ilustración 37. Tipos de respuesta en LMC. (http://www.mycmlife.eu)</i>	216
<i>Ilustración 38. Estructura molecular de erlotinib</i>	239
<i>Ilustración 39. Estructura molecular de sorafenib</i>	246
<i>Ilustración 40. Estructura molecular de sunitinib</i>	256
<i>Ilustración 41. Estructura molecular de dasatinib</i>	267
<i>Ilustración 42. Estructura molecular de nilotinib</i>	273
<i>Ilustración 43. Estructura molecular de lapatinib</i>	280
<i>Ilustración 44. Estructura molecular de gefitinib</i>	286
<i>Ilustración 45. Estructura molecular de pazopanib</i>	292
<i>Ilustración 46. Estructura molecular de crizotinib</i>	300
<i>Ilustración 47. Estructura molecular de afatinib</i>	318
<i>Ilustración 48. Estructura molecular de axitinib</i>	320
<i>Ilustración 49. Estructura molecular de bosutinib</i>	321
<i>Ilustración 50. Estructura molecular de regorafenib</i>	322
<i>Ilustración 51. Estructura molecular de ruxolitinib</i>	324
<i>Ilustración 52. Estructura molecular de vandetanib</i>	325

Índice de Tablas

<i>Tabla 1. Relación de principios activos afectados por la Resolución de la DGCBS del SNS de 1 de abril de 2012.....</i>	<i>159</i>
<i>Tabla 2. Programas de dispensación en la Unidad de Pacientes Externos en el Hospital</i>	<i>178</i>
<i>Tabla 3. Inhibidores de tirosina quinasa comercializados en España a fecha diciembre de 2013</i>	<i>193</i>
<i>Tabla 4. Inhibidores de tirosina quinasa aún no comercializados en España.....</i>	<i>194</i>
<i>Tabla 5. Cronograma de introducción en Guía Farmacoterapéutica de los medicamentos inhibidores de tirosina quinasa (ELIM TIDEGLUSIB).....</i>	<i>195</i>
<i>Tabla 6. Resto de antineoplásicos dispensados a través del Programa de Antineoplásicos Orales</i>	<i>197</i>
<i>Tabla 7. Porcentaje de consumo de imatinib vs ANEOs e ITK.....</i>	<i>226</i>
<i>Tabla 8. Porcentaje de consumo de erlotinib vs ANEOs e ITK.....</i>	<i>241</i>
<i>Tabla 9. Porcentaje de consumo de sorafenib vs ANEOs e ITK</i>	<i>249</i>
<i>Tabla 10. Porcentaje de consumo de sunitinib vs ANEOs e ITK</i>	<i>258</i>
<i>Tabla 11. Porcentaje de consumo de dasatinib vs ANEOs e ITK</i>	<i>269</i>
<i>Tabla 12. Porcentaje de consumos de nilotinib vs ANEOs e ITK</i>	<i>275</i>
<i>Tabla 13. Porcentaje de consumo de lapatinib vs ANEOs e ITK.....</i>	<i>283</i>
<i>Tabla 14. Porcentaje de consumo de gefitinib vs ANEOs e ITK.....</i>	<i>288</i>
<i>Tabla 15. Porcentaje de consumos de pazopanib vs ANEOs e ITK.....</i>	<i>294</i>

ANEXO

ANEXO I. PROTOCOLOS DE INFORMACIÓN DE MEDICAMENTOS A PACIENTES EXTERNOS

Horario y normas para la dispensación en farmacia

- El horario establecido para la dispensación de medicamentos es lunes, miércoles, jueves y viernes de 8:00 a 14:45, los martes de 8:00 a 16:30. Rogamos se ajusten al horario establecido.
- Para recoger su medicación es IMPRESCINDIBLE venir con una receta debidamente cumplimentada y firmada por el médico prescriptor así como la tarjeta sanitaria. La receta ha de estar en vigor, **su duración es de 6 meses o 4 dispensaciones.**
- La recogida de medicación puede realizarla cualquier familiar o allegado al paciente, siempre que traiga la tarjeta sanitaria del paciente y LA RECETA EN VIGOR.
- En cada dispensación se entregará la medicación necesaria para 1 MES, salvo excepciones. Se debe acudir a recoger su medicación de 5 a 7 días antes de que se le termine.
- Devuelva a farmacia toda la medicación no utilizada una vez finalizado el tratamiento.
- Si tiene alguna duda acerca de la medicación, pregunte por el FARMACÉUTICO que le atenderá tan pronto como sea posible.



Hospital Universitario
Puerta de Hierro Majadahonda
Comunidad de Madrid

SERVICIO DE FARMACIA

GLIVEC® 100 mg y 400 mg (Imatinib)

INFORMACIÓN AL PACIENTE




ATENCIÓN FARMACÉUTICA
Unidad de Pacientes Externos
Hospital Puerta de Hierro Majadahonda
c/ Manuel de Falla, 1 Majadahonda
Madrid

ESTA INFORMACIÓN NO SUSTITUYE AL PROSPECTO

Teléfonos de contacto

91 1916721-7727
91 1917720-7721

Correo electrónico:

pexternosfarm@salud.madrid.org

Revisado Abril-2014

¿Qué es y para qué se utiliza?

Medicamento: Imatinib (Glivec®).

Nombre comercial: Existen 2 presentaciones:

- Glivec® 100 mg, 60 comprimidos recubiertos con película.
- Glivec® 400 mg, 30 comprimidos recubiertos con película.

Indicaciones: Glivec® es un medicamento utilizado en el tratamiento de distintos tipos de tumores.

Dosis habitual: La dosis es distinta según la situación clínica.

¿Cómo se administra?

- Glivec® se administra por vía oral con un vaso de agua y **con** alimentos.
- Si no es capaz de tragar los comprimidos, puede disolverlos en un vaso de agua o zumo de manzana y beberlos inmediatamente.
- Si olvida una dosis, tómela tan pronto como pueda y luego tome la dosis siguiente a la hora habitual. Si hasta la siguiente dosis existe un periodo menor de 12 horas, no debe tomar la dosis olvidada. No debe tomar una dosis doble para compensar la dosis olvidada.

Posibles reacciones adversas

Los efectos adversos más frecuentes de Glivec® son:

- Disminución del número de glóbulos rojos, plaquetas y/o glóbulos blancos. Signos de infección: fiebre, escalofríos, úlceras en la boca.
- Dolor de cabeza, dolores musculares y óseos, retención de líquidos, cansancio.
- Aumento de peso y alteraciones gastrointestinales: náuseas, diarrea y dolor abdominal.

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado, informe a su médico o farmacéutico.

¿Cómo se debe conservar?

- Mantenga la medicación fuera de la vista y alcance de los niños.
- Conservar a temperatura ambiente, pero no superior a 30°C.
- Conservar los comprimidos en el envase original.

Y recuerde...

- Tome su medicación exactamente como le ha indicado su médico.
- Informe a su médico o farmacéutico de los medicamentos que está tomando, incluso los adquiridos sin receta y consulte antes de comenzar a tomar una nueva medicación.
- Este medicamento se le ha prescrito a usted personalmente y no debe ser utilizado por otras personas, ya que puede perjudicarle aunque tengan síntomas similares a los suyos
- No utilice este medicamento una vez superada su fecha de caducidad (el último día del mes indicado en el envase).

Esquema individualizado de administración

Es muy recomendable establecer un horario de toma de la medicación integrado en su vida cotidiana para así facilitar las tomas y evitar los olvidos.

8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24

Horario y normas para la dispensación en farmacia

- ✓ El horario establecido para la dispensación de medicamentos es lunes, miércoles, jueves y viernes de 8:00 a 14:45, los martes de 8:00 a 16:30. Rogamos se ajusten al horario establecido.
- ✓ Para recoger su medicación es IMPRESCINDIBLE venir con una receta debidamente cumplimentada y firmada por el médico prescriptor así como la tarjeta sanitaria. La receta ha de estar en vigor, su duración es de 6 meses o 4 dispensaciones.
- ✓ La recogida de medicación puede realizarla cualquier familiar o allegado al paciente, siempre que traiga la tarjeta sanitaria del paciente y LA RECETA EN VIGOR.
- ✓ En cada dispensación se entregará la medicación necesaria para 1 MES, salvo excepciones. Se debe acudir a recoger su medicación de 5 a 7 días antes de que se le termine.
- ✓ Devuelva a farmacia toda la medicación no utilizada una vez finalizado el tratamiento.
- ✓ Si tiene alguna duda acerca de la medicación, pregunte por el FARMACÉUTICO que le atenderá tan pronto como sea posible.



TARCEVA® 25,100,150 mg (Erlotinib)

Comprimidos recubiertos

INFORMACIÓN AL PACIENTE



ATENCIÓN FARMACÉUTICA
 Unidad de Pacientes Externos
 Hospital Puerta de Hierro Majadahonda
 c/ Manuel de Falla, 1 Majadahonda
 Madrid

ESTA INFORMACIÓN NO SUSTITUYE AL PROSPECTO

Teléfonos de contacto

91 1916721-7727
91 1917720-7721

Correo electrónico:

pexternosfarm@salud.madrid.org

Revisado julio-2014

¿Qué es y para qué se utiliza?

Medicamento: Erlotinib
Nombre comercial: Tarceva® 25, 100, 150mg comprimidos recubiertos.
Indicación: Erlotinib está indicado para el tratamiento de distintos tipos de tumores.
Dosis habitual: La dosis la determinará el médico según la situación clínica del paciente.

¿Cómo se administra?

- ✓ Tomar con el estómago vacío, al menos 1 hora antes ó 2 horas después de las comidas. El comprimido se debe tragar entero; no se debe machacar, disolver, chupar o masticar.

Posibles reacciones adversas

- ✓ Las reacciones adversas más frecuentes son: cansancio, vómitos, diarrea (se recomienda beber mucho agua y comer pequeñas cantidades varias veces al día), pérdida de apetito, irritación ocular y erupciones cutáneas (se recomienda protegerse del sol y utilizar protección solar).
- ✓ Si tiene síntomas repentinos de dificultad al respirar asociada a tos o fiebre, contactar inmediatamente con el médico.

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado, informe a su médico o farmacéutico.

Interacciones

- ✓ Deberá evitar la combinación de erlotinib con inhibidores de la bomba de protones (omeprazol o derivados) y ranitidina. En caso de ser necesario, puede utilizar antiácidos (sales de magnesio o aluminio) al menos 4 horas antes ó 2 horas después de la dosis diaria de erlotinib.

¿Qué hacer si se olvida una dosis?

- ✓ Si se ha olvidado de tomar una dosis tómela lo antes posible. Si han pasado más de 12 horas espere a la siguiente toma y no tome nunca el doble de dosis.

¿Cómo se debe conservar?

- ✓ Mantenga la medicación fuera de la vista y alcance de los niños.
- ✓ Conservar a temperatura ambiente, pero no superior a 25°C.
- ✓ Conservar los comprimidos en el envase original.

Y recuerde...

- ✓ Tome su medicación exactamente como le ha indicado su médico.
- ✓ Este medicamento se le ha prescrito a usted personalmente y no debe ser utilizado por otras personas, ya que puede perjudicarles aunque tengan síntomas similares a los suyos.
- ✓ Informe a su médico o farmacéutico si está tomando o ha tomado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.
- ✓ No utilice este medicamento una vez superada su fecha de caducidad (el último día del mes indicado en el envase).
- ✓ Las mujeres en edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y hasta 2 semanas después de finalizar el tratamiento.
- ✓ Los comprimidos contienen lactosa.

Esquema individualizado de administración

Paciente _____

8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24

Horario y normas para la dispensación en farmacia

- El horario establecido para la dispensación de medicamentos es lunes, miércoles, jueves y viernes de 8:00 a 14:45, los martes de 8:00 a 16:30. Rogamos se ajusten al horario establecido.
- Para recoger su medicación es IMPRESCINDIBLE venir con una receta debidamente cumplimentada y firmada por el médico prescriptor así como la tarjeta sanitaria. La receta ha de estar en vigor, **su duración es de 6 meses o 4 dispensaciones.**
- La recogida de medicación puede realizarla cualquier familiar o allegado al paciente, siempre que traiga la tarjeta sanitaria del paciente y LA RECETA EN VIGOR.
- En cada dispensación se entregará la medicación necesaria para 1 MES, salvo excepciones. Se debe acudir a recoger su medicación de 5 a 7 días antes de que se le termine.
- Devuelva a farmacia toda la medicación no utilizada una vez finalizado el tratamiento.
- Si tiene alguna duda acerca de la medicación, pregunte por el FARMACÉUTICO que le atenderá tan pronto como sea posible.

Teléfonos de contacto

91 1916721-7727
91 1917720-7721

Correo electrónico:

pexternosfarm@salud.madrid.org



Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda
Comunidad de Madrid

SERVICIO DE FARMACIA

NEXAVAR® 200 mg comprimidos recubiertos (Sorafenib)

INFORMACIÓN AL PACIENTE



Image courtesy of Bayer Healthcare

ATENCIÓN FARMACÉUTICA

Unidad de Pacientes Externos
Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda
c/ Manuel de Falla, 1 Majadahonda
Madrid

ESTA INFORMACIÓN NO SUSTITUYE AL PROSPECTO

Revisado abril-2014

¿Qué es y para qué se utiliza?

Medicamento: Sorafenib.
Nombre comercial: Nexavar® 200 mg, comprimidos recubiertos con película.
Indicaciones: Nexavar® es un medicamento utilizado en el tratamiento de diferentes tumores.
Dosis habitual: La dosis habitual es de 2 comprimidos de 200 mg cada 12 horas.

¿Cómo se administra?

- ✓ Tome los comprimidos por vía oral, con un vaso de agua, fuera de las comidas (una hora antes o dos horas después de las comidas).
- ✓ Es importante tomar este medicamento siempre a la misma hora.
- ✓ Si olvidó tomar una dosis, tómela lo antes posible. Si ya se acerca el momento de tomar la siguiente dosis, omita la pérdida y continúe con su pauta habitual. No tome una dosis doble para compensar la dosis olvidada.

Posibles reacciones adversas

Los efectos adversos más frecuentes de Nexavar® son:

- ✓ Alteraciones gastrointestinales: náuseas, vómitos, diarrea o estreñimiento, pérdida de apetito.
- ✓ Otros: cansancio, fiebre, pérdida de cabello, erupción cutánea, síndrome mano-pie, hemorragias, hipertensión, pérdida de peso.

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado, informe a su médico o farmacéutico.

¿Cómo se debe conservar?

- ✓ Mantenga la medicación fuera de la vista y alcance de los niños.
- ✓ Conservar a temperaturas inferiores a 25°C y proteger de la humedad.
- ✓ Conservar los comprimidos en el envase original.

Y recuerde...

- ✓ Tome su medicación exactamente como le ha indicado su médico.
- ✓ Informe a su médico o farmacéutico de los medicamentos que está tomando, incluso los adquiridos sin receta y consulte antes de comenzar a tomar una nueva medicación.
- ✓ Este medicamento se le ha prescrito a usted personalmente y no debe ser utilizado por otras personas, ya que puede perjudicarles aunque tengan síntomas similares a los suyos.
- ✓ No utilice este medicamento una vez superada su fecha de caducidad (el último día del mes indicado en el envase).

Esquema individualizado de administración

Es recomendable establecer un horario de toma de la medicación integrado en su vida cotidiana para así facilitar las tomas y evitar los olvidos.

8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23

Horario y normas para la dispensación en farmacia



Hospital Universitario
 Puerta de Hierro Majadahonda
Comunidad de Madrid

SERVICIO DE FARMACIA

- El horario establecido para la dispensación de medicamentos es lunes, miércoles, jueves y viernes de 8:00 a 14:45, los martes de 8:00 a 16:30. Rogamos se ajusten al horario establecido.
- Para recoger su medicación es IMPRESCINDIBLE venir con una receta debidamente cumplimentada y firmada por el médico prescriptor así como la tarjeta sanitaria. La receta ha de estar en vigor, **su duración es de 6 meses o 4 dispensaciones.**
- La recogida de medicación puede realizarla cualquier familiar o allegado al paciente, siempre que traiga la tarjeta sanitaria del paciente y LA RECETA EN VIGOR.
- En cada dispensación se entregará la medicación necesaria para 1 MES, salvo excepciones. Se debe acudir a recoger su medicación de 5 a 7 días antes de que se le termine.
- Devuelva a farmacia toda la medicación no utilizada una vez finalizado el tratamiento.
- Si tiene alguna duda acerca de la medicación, pregunte por el FARMACÉUTICO que le atenderá tan pronto como sea posible.

Teléfonos de contacto
 91 1916721-7727
 91 1917720-7721

Correo electrónico:
 pexternosfarm@salud.madrid.org

ATENCIÓN FARMACÉUTICA
 Unidad de Pacientes Externos
 Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda
 c/ Manuel de Falla, 1 Majadahonda
 Madrid

ESTA INFORMACIÓN **NO** SUSTITUYE AL PROSPECTO

SUTENT® 12´5, 25 y 50 mg (Sunitinib)

INFORMACIÓN AL PACIENTE



Revisado enero-2015

¿Qué es y para qué se utiliza?

Medicamento: Sunitinib (Sutent®).

Nombre comercial: Existen tres presentaciones:

- 12,5mg, 30 cápsulas.
- 25mg, 30 cápsulas.
- 50 mg, 30 cápsulas.

Indicaciones: Sutent® es un medicamento utilizado en el tratamiento de diferentes tumores.

Dosis habitual: La dosis habitual es variable según clínica.

¿Cómo se administra?

- ✓ Sutent® se administra por vía oral, con o sin alimentos.
- ✓ Debe evitar tomar zumo de pomelo mientras se encuentra en tratamiento con Sutent®.
- ✓ Si olvida una dosis no debe tomar una dosis doble para compensar la dosis olvidada.

Posibles reacciones adversas

Los efectos adversos más frecuentes de Sutent® son:

- ✓ Reducción del número de plaquetas, glóbulos rojos y/o glóbulos blancos, cansancio, hipertensión.
- ✓ Alteraciones gastrointestinales: ilagas, alteraciones del sentido del gusto, náuseas, vómitos, diarrea, estreñimiento.
- ✓ Mareo, dolor de cabeza, hipotiroidismo, erupción cutánea, sangrado de nariz, infecciones.

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado, informe a su médico o farmacéutico.

¿Cómo se debe conservar?

- ✓ Mantenga la medicación fuera de la vista y alcance de los niños.
- ✓ Conservar a temperatura ambiente y proteger de la humedad.
- ✓ Conservar los comprimidos en el envase original.

Y recuerde...

- ✓ Sutent® puede afectar a la conducción.
- ✓ Tome su medicación exactamente como le ha indicado su médico.
- ✓ Informe a su médico o farmacéutico de los medicamentos que está tomando, incluso los adquiridos sin receta y consulte antes de comenzar a tomar una nueva medicación.
- ✓ Este medicamento se le ha prescrito a usted personalmente y no debe ser utilizado por otras personas, ya que puede perjudicarles aunque tengan síntomas similares a los suyos.
- ✓ No utilice este medicamento una vez superada su fecha de caducidad (el último día del mes indicado en el envase).

Esquema individualizado de administración

Es muy recomendable establecer un horario de toma de la medicación integrado en su vida cotidiana para así facilitar las tomas y evitar los olvidos.

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	

Horario y normas para la dispensación en farmacia

- El horario establecido para la dispensación de medicamentos es lunes, miércoles, jueves y viernes de 8:00 a 14:45, los martes de 8:00 a 16:30. Rogamos se ajusten al horario establecido.
- Para recoger su medicación es IMPRESCINDIBLE venir con una receta debidamente cumplimentada y firmada por el médico prescriptor así como la tarjeta sanitaria. La receta ha de estar en vigor, **su duración es de 6 meses o 4 dispensaciones.**
- La recogida de medicación puede realizarla cualquier familiar o allegado al paciente, siempre que traiga la tarjeta sanitaria del paciente y LA RECETA EN VIGOR.
- En cada dispensación se entregará la medicación necesaria para 1 MES, salvo excepciones. Se debe acudir a recoger su medicación de 5 a 7 días antes de que se le termine.
- Devuelva a farmacia toda la medicación no utilizada una vez finalizado el tratamiento.
- Si tiene alguna duda acerca de la medicación, pregunte por el FARMACÉUTICO que le atenderá tan pronto como sea posible.



SPRYCEL®20, 50 y 70 mg (Dasatinib)

INFORMACIÓN AL PACIENTE



ATENCIÓN FARMACÉUTICA
 Unidad de Pacientes Externos
 Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda
 c/ Manuel de Falla, 1 Majadahonda
 Madrid

ESTA INFORMACIÓN **NO** SUSTITUYE AL PROSPECTO

Teléfonos de contacto

91 1916721-7727
91 1917720-7721

Correo electrónico:

pexternosfarm@salud.madrid.org

Revisado abril-2014

¿Qué es y para qué se utiliza?

Medicamento: Dasatinib
Nombre comercial: Sprycel®. Existen 3 presentaciones:

- Sprycel® 20 mg comprimidos recubiertos con película.
- Sprycel® 50 mg comprimidos recubiertos con película.
- Sprycel® 70 mg comprimidos recubiertos con película.

Excipientes: lactosa

Indicaciones: Sprycel® es un medicamento utilizado en el tratamiento de distintos tipos de cáncer.

Dosis habitual: La dosis es variable según la situación clínica.

¿Cómo se administra?

- ✓ Sprycel® se administra por vía oral con o sin alimentos, una vez al día.
- ✓ Tome los comprimidos enteros (sin triturar) con un vaso de agua.
- ✓ Si olvida una dosis, tome la próxima dosis a la hora que le tocaba. No debe tomar una dosis doble para compensar la dosis olvidada.

Posibles reacciones adversas

Los efectos adversos más frecuentes de Sprycel®son:

- ✓ Alteraciones gastrointestinales: náuseas, diarrea, vómitos, alteraciones del apetito, dolor abdominal, estreñimiento, reflujo.
- ✓ Otros: infecciones, dolor musculoesquelético, dificultad para respirar, tos, erupción cutánea, cansancio, hemorragias, dolor de cabeza, retención de líquidos, anemia, disminución del recuento de neutrófilos o de plaquetas.

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado, informe a su médico o farmacéutico.

¿Cómo se debe conservar?

- ✓ Mantenga la medicación fuera de la vista y alcance de los niños.
- ✓ Conservar a temperatura ambiente, no superior a 30°C.
- ✓ Conservar los comprimidos en el envase original.

Y recuerde...

- ✓ Tome su medicación exactamente como le ha indicado su médico.
- ✓ Informe a su médico o farmacéutico de los medicamentos que está tomando, incluso los adquiridos sin receta y consulte antes de comenzar a tomar una nueva medicación.
- ✓ Este medicamento se le ha prescrito a usted personalmente y no debe ser utilizado por otras personas, ya que puede perjudicarles aunque tengan síntomas similares a los suyos.
- ✓ No utilice este medicamento una vez superada su fecha de caducidad (el último día del mes indicado en el envase).

Esquema individualizado de administración

Es recomendable establecer un horario de toma de la medicación integrado en su vida cotidiana para así facilitar las tomas y evitar los olvidos.

8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25

Horario y normas para la dispensación en farmacia

- ✓ El horario establecido para la dispensación de medicamentos es lunes, miércoles, jueves y viernes de 8:00 a 14:45, los martes de 8:00 a 16:30. Rogamos se ajusten al horario establecido.
- ✓ Para recoger su medicación es IMPRESCINDIBLE venir con una receta debidamente cumplimentada y firmada por el médico prescriptor así como la tarjeta sanitaria. La receta ha de estar en vigor, **su duración es de 6 meses o 4 dispensaciones.**
- ✓ La recogida de medicación puede realizarla cualquier familiar o allegado al paciente, siempre que traiga la tarjeta sanitaria del paciente y LA RECETA EN VIGOR.
- ✓ En cada dispensación se entregará la medicación necesaria para 1 MES, salvo excepciones. Se debe acudir a recoger su medicación de 5 a 7 días antes de que se le termine.
- ✓ Devuelva a farmacia toda la medicación no utilizada una vez finalizado el tratamiento.
- ✓ Si tiene alguna duda acerca de la medicación, pregunte por el FARMACÉUTICO que le atenderá tan pronto como sea posible.

Teléfonos de contacto
91 1916721-7727
91 1917720-7721

Correo electrónico:
pexternosfarm@salud.madrid.org

Revisado agosto-2014

Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda
SERVICIO DE FARMACIA

TASIGNA® 150, 200 mg (Nilotinib)
Cápsulas duras

INFORMACIÓN AL PACIENTE



ATENCIÓN FARMACÉUTICA
Unidad de Pacientes Externos
Hospital Puerta de Hierro Majadahonda
c/ Manuel de Falla, 1. Majadahonda
Madrid

ESTA INFORMACIÓN NO SUSTITUYE AL PROSPECTO

¿Qué es y para qué se utiliza?

Medicamento: Nilotinib
Nombre comercial: Tasigna® 150 y 200 mg cápsulas.
Indicación: Nilotinib está indicado para el tratamiento de un tipo de leucemia llamada leucemia mieloide crónica cromosoma Filadelfia positivo (LMC Ph-positivo).
Dosis habitual: La dosis la determinará el médico según la situación clínica del paciente.

¿Cómo se administra?

- ✓ Debe tomarse dos veces al día con aproximadamente unas 12 horas entre las dos administraciones.
- ✓ Tomar con el estómago vacío, al menos 1 hora antes ó 2 horas después de las comidas.
- ✓ Las cápsulas deben tragarse enteras, con agua. No se deben machacar, disolver, chupar ni masticar.

Posibles reacciones adversas

- ✓ Las reacciones adversas más frecuentes son: diarrea, dolor de cabeza, cansancio, dolor muscular, erupción cutánea, náuseas, vómitos, pérdida de pelo.

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado, informe a su médico o farmacéutico.

¿Qué hacer si se olvida una dosis?

- ✓ Si olvida tomar una dosis, no debe tomar una dosis adicional, sino esperar a la siguiente dosis, según la pauta establecida.

¿Cómo se debe conservar?

- ✓ Mantenga la medicación fuera de la vista y alcance de los niños.
- ✓ Conservar a temperatura ambiente, no superior a 30°C.
- ✓ Conservar las cápsulas en el envase original.

Y recuerde...

- ✓ Tome su medicación exactamente como le ha indicado su médico.
- ✓ Este medicamento se le ha prescrito a usted personalmente y no debe ser utilizado por otras personas, ya que puede perjudicarles aunque tengan síntomas similares a los suyos.
- ✓ Informe a su médico o farmacéutico si está tomando o ha tomado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.
- ✓ No utilice este medicamento una vez superada su fecha de caducidad (el último día del mes indicado en el envase).
- ✓ Las mujeres en edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y hasta 2 semanas después de finalizar el tratamiento.
- ✓ Las cápsulas contienen lactosa.

Esquema individualizado de administración

Paciente _____

8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23

Horario y normas para la dispensación en farmacia

- El horario establecido para la dispensación de medicamentos es lunes, miércoles, jueves y viernes de 8:00 a 14:45, los martes de 8:00 a 16:30. Rogamos se ajusten al horario establecido.
- Para recoger su medicación es IMPRESCINDIBLE venir con una receta debidamente cumplimentada y firmada por el médico prescriptor así como la tarjeta sanitaria. La receta ha de estar en vigor, su duración es de 6 meses o 4 dispensaciones.
- La recogida de medicación puede realizarla cualquier familiar o allegado al paciente, siempre que traiga la tarjeta sanitaria del paciente y LA RECETA EN VIGOR.
- En cada dispensación se entregará la medicación necesaria para 1 MES, salvo excepciones. Se debe acudir a recoger su medicación de 5 a 7 días antes de que se le termine.
- Devuelva a farmacia toda la medicación no utilizada una vez finalizado el tratamiento.
- Si tiene alguna duda acerca de la medicación, pregunte por el FARMACÉUTICO que le atenderá tan pronto como sea posible.



TYVERB® 250 mg (Lapatinib)
Comprimidos recubiertos

INFORMACIÓN AL PACIENTE



ATENCIÓN FARMACÉUTICA
Unidad de Pacientes Externos
Hospital Puerta de Hierro Majadahonda
c/ Manuel de Falla, 1 Majadahonda
Madrid

Teléfonos de contacto
91 1916721-7727
91 1917720-7721

Correo electrónico:
pexternosfarm@salud.madrid.org

Revisado agosto-2014

ESTA INFORMACIÓN NO SUSTITUYE AL PROSPECTO

¿Qué es y para qué se utiliza?

Medicamento: Lapatinib
Nombre comercial: Tyverb® 250 mg comprimidos recubiertos.
Indicación: Lapatinib está indicado para el tratamiento de algunos tipos de cáncer de mama (los que sobreexpresan receptores HER2), siempre en combinación con otro antineoplásico.
Dosis habitual: La dosis la determinará el médico según la situación clínica del paciente.

¿Cómo se administra?

- ✓ Tomar con el estómago vacío, al menos 1 hora antes ó 1 hora después de las comidas. Tome Tyverb® todos los días a la misma hora en relación con las comidas, por ejemplo, puede tomar los comprimidos todos los días una hora antes del desayuno.
- ✓ El comprimido se debe tragar entero, con agua, uno tras otro a la misma hora del día; no se deben machacar, disolver, chupar o masticar.

Posibles reacciones adversas

- ✓ Las reacciones adversas más frecuentes son: diarrea, erupción cutánea, picor, piel seca, pérdida de apetito, náuseas, vómitos, cansancio, úlceras en la boca, alteraciones del sueño, reacción en la piel de palmas de las manos y plantas de los pies.

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado, informe a su médico o farmacéutico.

Interacciones

- ✓ Deberá evitar la combinación de Tyverb® con antiácidos o antiulcerosos, ya que pueden disminuir la eficacia del medicamento.
- ✓ No tomar pomelo ni zumo de pomelo durante el tratamiento.

¿Qué hacer si se olvida una dosis?

- ✓ Si se ha olvidado de tomar una dosis tómela lo antes posible. Si han pasado más de 12 horas espere a la siguiente toma y no tome nunca el doble de dosis.

¿Cómo se debe conservar?


- ✓ Mantenga la medicación fuera de la vista y alcance de los niños.
- ✓ Conservar a temperatura ambiente, no superior a 30°C.
- ✓ Conservar los comprimidos en el envase original.

Y recuerde...

- ✓ Tome su medicación exactamente como le ha indicado su médico.
- ✓ Este medicamento se le ha prescrito a usted personalmente y no debe ser utilizado por otras personas, ya que puede perjudicarles aunque tengan síntomas similares a los suyos.
- ✓ Informe a su médico o farmacéutico si está tomando o ha tomado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.
- ✓ No utilice este medicamento una vez superada su fecha de caducidad (el último día del mes indicado en el envase).
- ✓ Las mujeres en edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento.

Esquema individualizado de administración

Paciente _____

8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23
															

Horario y normas para la dispensación en farmacia

- El horario establecido para la dispensación de medicamentos es lunes, miércoles, jueves y viernes de 8:00 a 14:45, los martes de 8:00 a 16:30. Rogamos se ajusten al horario establecido.
- Para recoger su medicación es IMPRESCINDIBLE venir con una receta debidamente cumplimentada y firmada por el médico prescriptor así como la tarjeta sanitaria. La receta ha de estar en vigor, **su duración es de 6 meses o 4 dispensaciones.**
- La recogida de medicación puede realizarla cualquier familiar o allegado al paciente, siempre que traiga la tarjeta sanitaria del paciente y LA RECETA EN VIGOR.
- En cada dispensación se entregará la medicación necesaria para 1 MES, salvo excepciones. Se debe acudir a recoger su medicación de 5 a 7 días antes de que se le termine.
- Devuelva a farmacia toda la medicación no utilizada una vez finalizado el tratamiento.
- Si tiene alguna duda acerca de la medicación, pregunte por el FARMACÉUTICO que le atenderá tan pronto como sea posible.



IRESSA® 250 mg (Gefitinib)

INFORMACIÓN AL PACIENTE



ATENCIÓN FARMACÉUTICA
Unidad de Pacientes Externos
Hospital Puerta de Hierro Majadahonda
c/ Manuel de Falla, 1 Majadahonda
Madrid

ESTA INFORMACIÓN NO SUSTITUYE AL PROSPECTO

Teléfonos de contacto

91 1916721-7727
91 1917720-7721

Correo electrónico:

pexternosfarm@salud.madrid.org

Revisado Abril-2014

¿Qué es y para qué se utiliza?

Medicamento: Gefitinib (Iressa®).

Nombre comercial: Iressa® 250 mg, 30 comprimidos recubiertos con película.

Indicaciones: Iressa® es un medicamento utilizado en el tratamiento de diferentes tumores.

Dosis habitual: La dosis habitual es de 250 mg al día.

¿Cómo se administra?

- Iressa® se administra por vía oral, con sin alimentos, **una vez al día.**
- Si no es capaz de tragar los comprimidos, puede disolverlos en medio vaso de agua sin gas (no usar otros líquidos) y sin triturar el comprimido. Debe echar el comprimido en medio vaso de agua, removiendo de vez en cuando hasta que se disuelva (unos 20 minutos). Para asegurar que ha tomado todo el medicamento, enjuague el vaso con medio vaso de agua y bébaselo.
- Si olvida una dosis, tómela tan pronto como pueda y luego tome la dosis siguiente a la hora habitual. Si hasta la siguiente dosis existe un periodo menor de 12 horas, no debe tomar la dosis olvidada. No debe tomar una dosis doble para compensar la dosis olvidada.

Posibles reacciones adversas

Los efectos adversos más frecuentes de Iressa® son:

- Alteraciones gastrointestinales: náuseas, vómitos, diarrea, pérdida de apetito, etc. Puede producirse deshidratación en casos de diarrea persistente o grave.
- Otros: fiebre, debilidad, pérdida de cabello, erupción cutánea, picor de piel, hemorragia, cistitis, etc.

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado, informe a su médico o farmacéutico.

¿Cómo se debe conservar?

- Mantenga la medicación fuera de la vista y alcance de los niños.
- Conservar a temperatura ambiente y proteger de la humedad.
- Conservar los comprimidos en el envase original.

Y recuerde...

- Iressa® contiene lactosa, tenga precaución si usted es intolerante a la lactosa.
- Tome su medicación exactamente como le ha indicado su médico.
- Informe a su médico o farmacéutico de los medicamentos que está tomando, incluso los adquiridos sin receta y consulte antes de comenzar a tomar una nueva medicación.
- Este medicamento se le ha prescrito a usted personalmente y no debe ser utilizado por otras personas, ya que puede perjudicarles aunque tengan síntomas similares a los suyos.
- No utilice este medicamento una vez superada su fecha de caducidad (el último día del mes indicado en el envase).

Esquema individualizado de administración

Es muy recomendable establecer un horario de toma de la medicación integrado en su vida cotidiana para así facilitar las tomas y evitar los olvidos.

Horario y normas para la dispensación en farmacia

- ✓ El horario establecido para la dispensación de medicamentos es lunes, miércoles, jueves y viernes de 8:00 a 14:45, los martes de 8:00 a 16:30. Rogamos se ajusten al horario establecido.
- ✓ Para recoger su medicación es IMPRESCINDIBLE venir con una receta debidamente cumplimentada y firmada por el médico prescriptor así como la tarjeta sanitaria. La receta ha de estar en vigor, **su duración es de 6 meses o 4 dispensaciones.**
- ✓ La recogida de medicación puede realizarla cualquier familiar o allegado al paciente, siempre que traiga la tarjeta sanitaria del paciente y LA RECETA EN VIGOR.
- ✓ En cada dispensación se entregará la medicación necesaria para 1 MES, salvo excepciones. Se debe acudir a recoger su medicación de 5 a 7 días antes de que se le termine.
- ✓ Devuelva a farmacia toda la medicación no utilizada una vez finalizado el tratamiento.
- ✓ Si tiene alguna duda acerca de la medicación, pregunte por el FARMACÉUTICO que le atenderá tan pronto como sea posible.

Teléfonos de contacto

91 1916721-7727
91 1917720-7721

Correo electrónico:

pexternosfarm@salud.madrid.org

Revisado Abril-2014



VOTRIENT®200 y 400 mg (Pazopanib)

INFORMACIÓN AL PACIENTE



ATENCIÓN FARMACÉUTICA
 Unidad de Pacientes Externos
 Hospital Puerta de Hierro Majadahonda
 c/ Manuel de Falla, 1 Majadahonda
 Madrid

ESTA INFORMACIÓN NO SUSTITUYE AL PROSPECTO

¿Qué es y para qué se utiliza?

Medicamento: Pazopanib (Votrient®).

Nombre comercial: Existen 2 presentaciones:

- ✓ Votrient® 200 mg, 30 comprimidos recubiertos con película.
- ✓ Votrient® 400 mg, 60 comprimidos recubiertos con película.

Indicaciones: Votrient® es un medicamento utilizado en el tratamiento de algunos tipos de cáncer.

Dosis habitual: La dosis habitual es de 800 mg al día, aunque puede ser menor si es necesario.

¿Cómo se administra?

- ✓ Votrient® se administra por vía oral, **al menos una hora antes de las comidas o dos horas después.**
- ✓ Tome los comprimidos enteros (sin triturar) con un vaso de agua.
- ✓ Si olvida una dosis, tómela tan pronto como pueda y luego tome la dosis siguiente a la hora habitual. Si hasta la siguiente dosis existe un periodo menor de 12 horas, no debe tomar la dosis olvidada. No debe tomar una dosis doble para compensar la dosis olvidada.

Posibles reacciones adversas

Los efectos adversos más frecuentes de Votrient® son:

- ✓ Alteraciones gastrointestinales: náuseas, vómitos, diarrea, problemas digestivos, dolor de estómago, pérdida de peso, alteraciones del gusto, irritación en la boca, etc.
- ✓ Otros: hipertensión, malestar, dolor de cabeza, cansancio, erupción cutánea, tos, hipo, etc.

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado, informe a su médico o farmacéutico.

¿Cómo se debe conservar?

- ✓ Mantenga la medicación fuera de la vista y alcance de los niños.
- ✓ Conservar a temperatura ambiente, no superior a 30°C.
- ✓ Conservar los comprimidos en el envase original.

Y recuerde...

- ✓ Tome su medicación exactamente como le ha indicado su médico.
- ✓ Informe a su médico o farmacéutico de los medicamentos que está tomando, incluso los adquiridos sin receta y consulte antes de comenzar a tomar una nueva medicación.
- ✓ Este medicamento se le ha prescrito a usted personalmente y no debe ser utilizado por otras personas, ya que puede perjudicarles aunque tengan síntomas similares a los suyos.
- ✓ No utilice este medicamento una vez superada su fecha de caducidad (el último día del mes indicado en el envase).

Esquema individualizado de administración

Es muy recomendable establecer un horario de toma de la medicación integrado en su vida cotidiana para así facilitar las tomas y evitar los olvidos.

8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24

Horario y normas para la dispensación en farmacia

El horario establecido para la dispensación de medicamentos es lunes, miércoles, jueves y viernes de 8:00 a 14:45, los martes de 8:00 a 16:30. Rogamos se ajusten al horario establecido.

Para recoger su medicación es IMPRESCINDIBLE venir con una receta debidamente cumplimentada y firmada por el médico prescriptor así como la tarjeta sanitaria. La receta ha de estar en vigor, su duración es de 6 meses o 4 dispensaciones.

La recogida de medicación puede realizarla cualquier familiar o allegado al paciente, siempre que traiga la tarjeta sanitaria del paciente y LA RECETA EN VIGOR.

En cada dispensación se entregará la medicación necesaria para 1 MES, salvo excepciones. Se debe acudir a recoger su medicación de 5 a 7 días antes de que se le termine.

Devuelva a farmacia toda la medicación no utilizada una vez finalizado el tratamiento.

Si tiene alguna duda acerca de la medicación, pregunte por el FARMACÉUTICO que le atenderá tan pronto como sea posible.

Teléfonos de contacto
91 1916721-7727
91 1917720-7721

Correo electrónico:
pexternosfarm@salud.madrid.org

Revisado agosto 2014

Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda
Comunidad de Madrid
SERVICIO DE FARMACIA

XALKORI® 250 mg (Crizotinib)
Cápsulas duras

INFORMACIÓN AL PACIENTE



ATENCIÓN FARMACÉUTICA
Unidad de Pacientes Externos
Hospital Puerta de Hierro Majadahonda
c/ Manuel de Falla, 1. Majadahonda
Madrid

ESTA INFORMACIÓN NO SUSTITUYE AL PROSPECTO

¿Qué es y para qué se utiliza?

Medicamento: Crizotinib
Nombre comercial: Xalkori® 250 mg cápsulas duras.
Indicación: Crizotinib está indicado para el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico que tiene una alteración en un gen denominado quinasa del linfoma anaplásico (ALK).
Dosis habitual: La dosis recomendada es una cápsula de 250 mg, vía oral, dos veces al día.

¿Cómo se administra?

- Debe tomarse dos veces al día, con aproximadamente unas 12 horas entre las dos administraciones. Tome las cápsulas aproximadamente a las mismas horas cada día.
- Puede tomar las cápsulas con o sin comida, evitando siempre el pomelo.
- Las cápsulas deben tragarse enteras, sin aplastarlas, disolverlas ni abrirlas.
- Si vomita tras tomar una dosis, no tome una dosis adicional; tome la dosis siguiente a la hora habitual.

Posibles reacciones adversas

- Las reacciones adversas más frecuentes son: efectos visuales, diarrea, náuseas, vómitos, estreñimiento, edema, cansancio, mareo, disminución del apetito, sensación de entumecimiento u hormigueo, anemia, neutropenia, alteraciones del sentido del gusto.

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado, informe a su médico o farmacéutico.

¿Qué hacer si se olvida una dosis?

- Si la siguiente dosis es dentro de 6 horas o más, tome la cápsula olvidada lo antes posible. Después tome la siguiente cápsula a la hora habitual.
- Si la siguiente dosis es en menos de 6 horas, no tome la cápsula olvidada. Después tome la siguiente cápsula a la hora habitual.

¿Cómo se debe conservar?

- Mantenga la medicación fuera de la vista y alcance de los niños.
- Conservar a temperatura ambiente.
- Conservar las cápsulas en el envase original.

Y recuerde...

- Tome su medicación exactamente como le ha indicado su médico.
- Este medicamento se le ha prescrito a usted personalmente y no debe ser utilizado por otras personas, ya que puede perjudicarles aunque tengan síntomas similares a los suyos.
- Informe a su médico o farmacéutico si está tomando o ha tomado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.
- No utilice este medicamento una vez superada su fecha de caducidad (el último día del mes indicado en el envase).
- Se deben utilizar métodos anticonceptivos adecuados durante todo el tratamiento y hasta 90 días tras finalizarlo.

Esquema individualizado de administración

Paciente _____

8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23

SUMMARY AND CONCLUSIONS

HOSPITAL PHARMACY, YESTERDAY AND TODAY. CONSUMPTION ANALYSIS OF TYROSINE KINASE INHIBITORS IN OUTPATIENTS

Introduction

Throughout history, the hospital pharmacist has been commissioned to make medicines reach patients admitted in the best possible conditions, in due time and safely.

We found the first Hospital Pharmacy in seventh century Arab culture, motivated by the great development of hospitals and Medicine in general.

The pharmaceutical profession becomes independent of Medicine in the thirteenth century. In Spain, during the Reconquest, many charitable hospitals were built, often ruled by the Church. The pharmacies and pharmacists working in them responded to many different situations, as each hospital had its own rules, but almost always in close relationship with physicians and the patients.

At the end of the nineteenth and the beginning of twentieth centuries, due to the massive industrialization of medication, the pharmacist is been relegated at his pharmacy and loses these relationships. But the situation changes in the following years, due to a real revolution and evolution of the drugs, which makes it necessary the presence of the pharmacist, not in the pharmacy but truly integrated into the hospital, giving a new boom to the profession and creating the need for specialization.

At late twentieth century it's consider as necessary dispensation of certain medicines that require special monitoring and supervision by health professionals, to outpatients.

Arise, in this way, within the Hospital Pharmacy, the Outpatient Units. The resources that had been centralized in hospitalized patients are gradually deviating to these new units due to the high cost of drugs dispensed there, soon surpassing the budget for inpatients.

The transfers in health to the Autonomous Communities have caused them to issue rules, governing the dispensing of drugs in the Outpatients Units. Among these drugs are tyrosine kinase inhibitors.

Objectives

1. Perform a historical-legislative review of the Hospital Pharmacy.
2. Study the evolution of Hospital Pharmacy through the regulations published in the twentieth century, focusing on the new line of work opened with dispensing medicines to outpatients.
3. Study the normative of the Community of Madrid relating to the dispensing of medicines in the Hospital Pharmacy to outpatients and how it has influenced consumption and resource optimization.
4. Study the work of the pharmacist in Outpatient Unit in the Puerta de Hierro University Hospital.
5. Analyze the consumption of tyrosine kinase inhibitors includes in L01XE ATC classification: protein kinase inhibitors, between 2008 and 2013.

Results

Once transferring health business to the Community of Madrid, was published the 14/03 Resolution of General Director of Pharmacy and Health

Products, establishing the procedures for monitoring and supervision of the pharmacotherapeutic program of outpatient.

Years later, several resolutions issued by the General Director of Pharmacy and Health Products of the Autonomous Community of Madrid in which certain medicines classified as Hospital Diagnostic, become dispensed in the Pharmacy Department. They had to fulfill certain criteria and requirements. They are:

- ✓ Resolution 213/08 of April 9, includes Sunitinib, Imatinib, Sorafenib, Erlotinib, Temozolomide, Bexarotene, Efalizumab, Ribavirin, Etanercept and Lenalidomide
- ✓ Resolution 869/08 of December 5, 2008, includes Dasatinib, Nilotinib and Pegvisomant
- ✓ Resolution 288/09 of April 29, 2009, includes Lapatinib
- ✓ Resolution 984/09 of 25 November 2009, includes Ustekinumab
- ✓ Resolution 210/10 of 22 November 2010, includes Gefitinib
- ✓ Resolution 1050/10 of 22 November 2010 includes Anagrelide, Deferasirox and Omalizumab.

This normative is reflected in the Puerta de Hierro University Hospital, where one of the programs that most increased its consumption over the past six years has been to oral antineoplastic, which includes tyrosine kinase inhibitors. In Outpatients Units, the pharmacist informs and advises patients about the medications they are taking, providing information on proper administration, side effects, interactions and other recommendations by clinical interview with the patient.

The most important drug in this group is imatinib, which was the first to be developed in a specific way to attack a certain enzyme typical of chronic myeloid leukemia.

After imatinib, many drugs with the same mechanism of action were developed, but according to enzyme they attack will be effective in either disease.

All medicines of this group were included in the hospital's formulary. After study their consumption in Puerta de Hierro University Hospital, we can be divided into three groups, the first consisting of imatinib with an average annual consumption of one million euros, the second group consisting of erlotinib, sorafenib, sunitinib and dasatinib, with approximately two hundred and seventy thousand per year, and third, composed of nilotinib, lapatinib, gefitinib, pazopanib and crizotinib, whose consumption is less than one hundred thousand per year.

Since imatinib was developed for chronic myeloid leukemia, the Hematology Department was the first to use this drug. Shortly after imatinib was approved also for gastrointestinal stromal tumors so it began using in Oncology Department.

Both, Hematology and Oncology Departments prescribing these drugs in larger quantities, followed at a great distance from Urology and Gastroenterology. The prescription of Internal Medicine and Endocrinology Departments is merely punctual.

These drugs lend themselves easily to be used off label at last stages of several diseases, but it is difficult draw any conclusions of it's efficacy, because of the high dispersion of treated pathologies and conditions of use.

Conclusions

1. The relationship between man and medicine is as old as humanity itself. The role of the pharmacist, in particular the hospital pharmacist is of great importance in the field of competence, as expert on medicines, since he is who best knows their characteristics, effects, correct ways of conservation, processing and management as well as the problems they can cause in the patient and how to solve them.
2. The right to health protection, expressed in the current Spanish Constitution, make necessary that the State develops regulations focused on protecting the health of the population. In these regulations will be outlining the role of health professionals aimed at achieving this objective, and among these professionals play an important role specialist pharmacist.
3. Many of the concerns of current pharmacist are no different from those they had in past centuries: the efficacy and safety uses of medications and monitoring their consumptions, have been, are and will remain permanently object under study in our profession.
4. For centuries, pharmacists have worked with the doctor about the inpatient, ensuring the proper use of drugs in patients. In the early twentieth century, the pharmacist loses that direct contact with the patient and the doctor, spending most of the time in the pharmacy and dispensing medicines.

5. During the second half of the twentieth century the consolidation of Hospital Pharmacy takes place as well as the role of the hospital pharmacist as the expert knowledge of medicines and their therapeutics and / or harmful effects they can get to be produced.

6. The dispensing of medicines by Hospital Pharmacy in Spain in outpatients has been recurrent and variable throughout history. In 1860 was forbidden by the Ordinances of Pharmacy, until 1986 with the arrival of the General Health Law, where a door is opened to dispensing medicines to outpatients.

7. In 1991, with the 12/91 Normative of selection and review of medications in Health Institute (PROSEREME) where defined medicines in the category of Hospital Diagnostic and Hospital Use, the State gives authorization for dispensing medicinal to outpatients for the medicines that met the established requirements. Thus special monitoring is ensured by a multidisciplinary team in which the pharmacist is an important part of this, for the benefit of patients receiving certain treatments and health protection, which is a basic condition of the welfare state.

8. The development of this legislation has influenced dramatically in medicines consumption and its distribution in hospital. During the years before to PROSEREME, consumption of medicines in hospitals was due almost entirely to inpatients. The dispensing of medicines to outpatients has resulted to a gradual change in consumption, which has finally surpassed even doubled the consumption of medicines in inpatients.

9. Despite the high cost that represents the dispensing of Tyrosine Kinase Inhibitors and other Oral Antineoplastic agents, these do not reach 20% of managed budget in Outpatients Units, which gives an idea of the enormous economic volume that working in these units.

10. Regarding distribution by clinical services, the highest prescription is presented by Oncology and Hematology, followed by Gastroenterology and Urology. Prescription in Endocrinology and Internal Medicine is isolated to date. In services where medicines use is not very high, as Urology, Tyrosine Kinase Inhibitors consumption contributes very significantly to the total drug budget managed by the service, unlike others whose total budget is higher, as Oncology.

11. The use of these drugs in off label conditions is applied in advanced treatments lines in diseases for which there is no alternative therapeutic. The results are difficult to assess due to the high variability of disease involved and the difficulty of extracting data from the clinical history, but generally have not shown good results because in most cases have been suspended in a few months after starting treatment due to disease progression.

12. The pharmaceutical care provided in Outpatients Units within a multidisciplinary team contributes to improving the efficiency of medicines, by increasing adherence to treatment and detection of drug related problems.

13. The hospital pharmacist is a key component in managing the rational use of drugs, contributing their actions to improve health outcomes with medicines in patients and also to optimize available resources.

Final conclusion:

Throughout history, the relationship between the pharmacist and the patient has had several fluctuations, to date, in which this relationship is perfectly regulated by the normative. The application of this legislation has influenced in the distribution of resources managed by the Hospital Pharmacy Services, both in economic and human terms.

The presence of specialist pharmacist in outpatients units in direct contact with the patient and integrated simultaneously in medical team, provides added value and improves rational use and quality of the dispensation, in which the pharmacist provides information, monitoring patient adherence and solves problems related medication, improving health outcomes and increasing the safe use of medicines. In this way the specialist pharmacist becomes a key piece to achieve a balance between health, safety and sustainability.