



universidad
de león

TESIS DOCTORAL

Programa de Doctorado en Investigación Aplicada a las Ciencias Sanitarias por la Universidad de Las Palmas de Gran Canaria, la Universidad de León y la Universidade de Tras-Os-Montes e Alto Douro (Portugal)

**PERFIL DE UTILIZACIÓN DE FÓRMULAS
MAGISTRALES POR VÍA ORAL EN UNA OFICINA
DE FARMACIA DE LEÓN**

Verónica García Cabezas

Directora: Dra. María José Diez Liébana

León, 2019



INFORME DEL TUTOR

La Dra. Dña. María José Díez Liébana como Tutor de la Tesis Doctoral titulada “PERFIL DE UTILIZACIÓN DE FÓRMULAS MAGISTRALES POR VÍA ORAL EN UNA OFICINA DE FARMACIA DE LEÓN” realizada por Dña. Verónica García Cabezas en el programa de doctorado en Investigación Aplicada a las Ciencias Sanitarias por la Universidad de Las Palmas de Gran Canaria, la Universidad de León y la Universidade de Tras-Os-Montes e Alto Douro (Portugal), regulado por el R.D. 99/2011, de 28 de enero, informa favorablemente el depósito de la misma, dado que reúne las condiciones necesarias para su defensa.

Lo que firmo, en León a 7 de junio de 2019



universidad
de león



esDule
Escuela de Doctorado
de la Universidad de León

INFORME DEL DIRECTOR DE LA TESIS¹

La Dra. Dña. María José Diez Liébana como Directora de la Tesis Doctoral titulada “PERFIL DE UTILIZACIÓN DE FÓRMULAS MAGISTRALES POR VÍA ORAL EN UNA OFICINA DE FARMACIA DE LEÓN” realizada por Dña. Verónica García Cabezas en el programa de doctorado en Investigación Aplicada a las Ciencias Sanitarias por la Universidad de Las Palmas de Gran Canaria, la Universidad de León y la Universidade de Tras-Os-Montes e Alto Douro (Portugal), informa favorablemente el depósito de la misma, dado que reúne las condiciones necesarias para su defensa.

Lo que firmo, en León a 7 de junio de 2019



ADMISIÓN A TRÁMITE DE LA TESIS DOCTORAL¹

La Comisión Académica del programa de doctorado en Investigación Aplicada a las Ciencias Sanitarias por la Universidad de Las Palmas de Gran Canaria, la Universidad de León y la Universidade de Tras-Os-Montes e Alto Douro (Portugal), en su reunión celebrada el día 7 de junio de 2019 ha acordado dar su conformidad a la admisión a trámite de lectura de la Tesis Doctoral titulada “ PERFIL DE UTILIZACIÓN DE FÓRMULAS MAGISTRALES POR VÍA ORAL EN UNA OFICINA DE FARMACIA DE LEÓN”, dirigida por la Dra. Dña. María José Diez Liébana, elaborada por Dña. Verónica García Cabezas y cuyo título en inglés es el siguiente “STUDY OF ORAL MAGISTRAL FORMULA CONSUMPTION IN A PHARMACY OF LEÓN”.

Lo que firmo, en León a 7 de junio de 2019.

El Secretario,

Fdo.: Claudia Pérez Martínez

Vº Bº

Presidente de la Comisión Académica,

Fdo.: María José Diez Liébana

¹ Solamente para las tesis depositadas en papel.

AGRADECIMIENTOS

Llegado este momento, echando la vista atrás, tengo que agradecer haber llegado aquí a personas importantes en mi vida. Aunque orden de factores no altera el producto, los primeros que se merecen el agradecimiento son ellos, mi familia. Mis padres, porque desde el primer momento de mi vida, su dedicación y entrega hacia a mí ha sido constante, pasando peores o mejores tiempos siempre me disteis todo lo que estaba a vuestro alcance para ofrecerme la mejor vida y educación que pudiera recibir, demostrándome a su vez que el esfuerzo y entrega siempre da sus frutos, por todo ello, ellos son para mí, MI MEJOR EJEMPLO, junto a ellos, mi hermana, a la que debo parte de esta tesis, por su apoyo y en especial su gran ayuda, esta ha sido una etapa que ya no olvidaremos por las horas juntas frente al ordenador (ya hemos perdido la cuenta), pero si hemos recuperado ese tiempo perdido en el que estuvimos separadas por estudios, puesto que primero me fui yo a estudiar fuera y después ella me hizo el relevo, esta etapa nos ha dejado muy buenos momentos y anécdotas que ya no olvidaremos.

Águeda, mi primera jefa, la cual no olvidaré, no sólo me dio la primera oportunidad para iniciarme en la profesión farmacéutica, sino que, me puso todo al alcance de mis manos para poder desarrollar esta tesis. Gracias a la oportunidad que me dio al trabajar en su farmacia, conocí a Luis al que puedo llamar mi mentor, el fue quien me inició en esta andadura y al que agradezco su ayuda y conocimientos trasmitidos todos estos años de amistad, junto a el Puri del COF de León que puso todo de su parte para ayudarme en todo lo que necesitaba para llevar a cabo esta investigación.

Mi tutora M^a José, que sin ninguna duda ha sido una tutora ejemplar, su entrega y ayuda ha sido fundamental para poder llevar a cabo todo este trabajo, junto a ella su marido Julen que desinteresadamente ha colaborado con sus grandes conocimientos, sin olvidar a todo su departamento de farmacología que me han demostrado que son un gran equipo.

A mis amigas las de siempre y mis compañeras de la farmacia, gracias por vuestra comprensión y haber estado ahí siempre.

*«Nuestra recompensa se encuentra en el esfuerzo y no en el resultado. Un
esfuerzo total es una victoria completa»*

Mahatma Gandhi

ÍNDICES

ÍNDICE

ÍNDICE DE ABREVIATURAS	IX
ÍNDICE DE TABLAS	X
ÍNDICE FIGURAS	XIV
REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA	1
1 INTRODUCCIÓN	3
2 LEGISLACIÓN SOBRE LA FORMULACIÓN MAGISTRAL	8
2.1 REAL DECRETO LEGISLATIVO 1/2015, DE 24 DE JULIO, POR EL QUE SE APRUEBA EL TEXTO REFUNDIDO DE LA LEY DE GARANTÍAS Y USO RACIONAL DE LOS MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS	9
2.2 REAL DECRETO 175/2001, DE 23 DE FEBRERO, POR EL QUE SE APRUEBAN LAS NORMAS DE CORRECTA ELABORACIÓN Y CONTROL DE CALIDAD DE FÓRMULAS MAGISTRALES Y PREPARADOS MEDICINALES	20
2.3 LEGISLACIÓN ESPECÍFICA DE LA COMUNIDAD DE CASTILLA Y LEÓN	21
2.3.1 LEY 13/2001 DE 20 DE DICIEMBRE, DE ORDENACIÓN FARMACÉUTICA DE LA COMUNIDAD DE CASTILLA Y LEÓN	22
2.3.2 ORDEN SAN/844/2004, DE 28 DE MAYO, POR LA QUE SE REGULA LA AUTORIZACIÓN Y ACREDITACIÓN PARA LA ELABORACIÓN DE FÓRMULAS MAGISTRALES Y PREPARADOS OFICINALES EN CASTILLA Y LEÓN	24
3 FACTORES QUE DETERMINAN LA NECESIDAD DE LA FORMULACIÓN MAGISTRAL EN EL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO ACTUAL	28
3.1 ACOTACIÓN DE FORMA FARMACÉUTICA	28
3.2 ACOTACIÓN DE DOSIS	29
3.3 ENFERMEDADES RARAS/MEDICAMENTOS HUÉRFANOS	30

3.4	DESABASTECIMIENTO DE MEDICAMENTOS	30
3.5	CAMBIO DE FORMULACIÓN GALENICA POR ALERGIA A EXCIPIENTES	30
3.6	NIVEL HOSPITALARIO	32
3.6.1	NUTRICIÓN PARENTERAL	33
3.6.2	CUIDADOS PALIATIVOS	33
3.6.3	TRATAMIENTO DEL DOLOR	34
3.6.4	MEZCLAS ENDOVENOSAS	34
3.6.5	CITOSTÁTICOS	34
3.6.6	ENSAYO CLÍNICO	34
3.6.7	MEDICINA NUCLEAR	35
3.7	INNOVACIONES TERAPÉUTICAS	35
3.8	EVITAR LA AUTOMEDICACIÓN	35
3.9	MEDICAMENTOS VETERINARIOS	36
4	<u>FORMAS FARMACÉUTICAS VIA ORAL HABITUALES EN FORMULACIÓN MAGISTRAL</u>	37
4.1	FORMULAS ORALES LÍQUIDAS: SOLUCIÓN Y SUSPENSIÓN	37
4.1.1	VENTAJAS	38
4.1.2	INCONVENIENTES	38
4.1.3	EXCIPIENTES	39
4.2	FORMA FARMACÉUTICA SÓLIDA	51
4.2.1	CÁPSULAS DURAS	51
4.2.2	SOBRES O PAPELES	59

OBJETIVOS	61
1 OBJETIVO GENERAL	63
2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	63
MATERIAL Y MÉTODOS	65
1 TIPO DE ESTUDIO Y MUESTRA SELECCIONADA	67
2 ANÁLISIS ESTADÍSTICO	73
RESULTADOS Y DISCUSIÓN	75
1 CONSUMO Y GASTO DE FORMULAS MAGISTRALES DE ADMINISTRACIÓN ORAL DURANTE EL SEXENIO 2011-2016	77
1.1 DISTRIBUCIÓN ANUAL	77
1.2 DISTRIBUCIÓN EN FUNCIÓN DEL PACIENTE	83
1.3 DISTRIBUCIÓN EN FUNCIÓN DE LA FORMA FARMACÉUTICA	92
1.3.1 DISTRIBUCIÓN POR FORMA FARMACÉUTICA DEPENDIENTE DEL TIPO DE PACIENTE	98
2 FINANCIACIÓN DE LAS FÓRMULAS MAGISTRALES	102
2.1 ANÁLISIS EN FUNCIÓN DE LA RECETA PRESENTADA	102
2.1.1 ANÁLISIS DE LAS RECETAS DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD	104
2.2 ANÁLISIS DE LAS FORMULAS MAGISTRALES SEGÚN SU CONDICIÓN DE FINANCIACIÓN	114
3 ELABORACIÓN A TERCEROS	119
4 PRINCIPIOS ACTIVOS	125

4.1	PACIENTE PEDIÁTRICO Y ADULTO	125
4.1.1	CIMETIDINA	127
4.1.2	CLORURO SÓDICO	128
4.1.3	DEXAMETASONA	128
4.1.4	ETINILESTRADIOL	129
4.1.5	FOSFATO MONOSÓDICO	129
4.1.6	L-TIROXINA	130
4.1.7	PLACEBO	131
4.1.8	RANITIDINA	132
4.2	PACIENTE ADULTO	133
4.2.1	TRATAMIENTO DE PATOLOGÍAS DÉRMICAS	134
4.2.2	TRATAMIENTO ANALGÉSICO	141
4.2.3	TRATAMIENTO ANTIINFECCIOSO	141
4.2.4	TRATAMIENTO CARDIOVASCULAR	142
4.2.5	TRATAMIENTO GASTRODIGESTIVO	142
4.2.6	TRATAMIENTO HORMONAL SUSTITUTIVO	142
4.2.7	TRATAMIENTO CORTICOESTEROIDE	144
4.2.8	TRATAMIENTO DEL DÉFICIT DE VITAMINAS Y OLIGOELEMENTOS	147
4.2.9	TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA (ERC)	147
4.2.10	TRATAMIENTO DE LA MASTOCITOSIS	149
4.3	PACIENTE PEDIÁTRICO	150

4.3.1	GRUPO ANATÓMICO A. TRACTO ALIMENTARIO Y METABOLISMO	153
4.3.2	GRUPO ANATÓMICO B. SANGRE Y ÓRGANO HEMATOPOYÉTICOS	157
4.3.3	GRUPO ANATÓMICO C. SISTEMA CARDIOVASCULAR	157
4.3.4	GRUPO ANATÓMICO G. SISTEMA GENITOURINARIO Y HORMONAS SEXUALES	158
4.3.5	GRUPO ANATÓMICO H. PREPARADOS HORMONALES SISTÉMICOS, EXCLUYENDO HORMONA SEXUALES E INSULINAS	158
4.3.6	GRUPO ANATÓMICO J. ANTIINFECCIOSOS PARA USO SISTÉMICO	159
4.3.7	GRUPO ANATÓMICO L. AGENTES ANTINEOPLÁSICOS E INMUNOMODULADORES	159
4.3.8	GRUPO ANATÓMICO M. SISTEMA MUSCULO ESQUELÉTICO	159
4.3.9	GRUPO ANATÓMICO N. SISTEMA NERVIOSO	160
4.3.10	GRUPO ANATÓMICO P. PRODUCTOS ANTIPARASITARIOS, INSECTICIDAD Y REPELENTES	160
4.3.11	GRUPO ANATÓMICO V. VARIOS	161
5	<u>CONSUMO DE FÓRMULAS MAGISTRALES DE ADMINISTRACIÓN ORAL EN ANIMALES DURANTE EL SEXENIO 2011-2016</u>	162
5.1	DISTRIBUCIÓN: CONSUMO ANUAL Y ESTACIONAL	162
5.2	DISTRIBUCIÓN: FORMA FARMACÉUTICA	163
5.3	DISTRIBUCIÓN: ACTIVIDAD FARMACOLÓGICA	163
	<u>CONCLUSIONES</u>	167
	<u>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</u>	171
	<u>ANEXOS</u>	194
	ANEXO I. BOCYL Nº 116 DE 18 DE JUNIO 2004	195

Índice

ANEXO II. BOCYL Nº 116 DE 18 DE JUNIO 2004	197
ANEXO III. BOCYL Nº 116 DE 18 DE JUNIO 2004	199
ANEXO IV. BOCYL Nº 116 DE 18 DE JUNIO 2004	201

ÍNDICE ABREVIATURAS

8-MOP: Metoxipsoraleno

AAG: Alopecia androgenética

AR: Aportación reducida

ATC: Sistema de Clasificación Anatómica, Terapéutica, Química

CS: Cantidad suficiente

EMA: European Medicines Agency

ERC: Enfermedad renal crónica

ERGE: Enfermedad del reflujo gastroesofágico

FDA: Food and Drug Administration

FM: Fórmula Magistral

FR: Frecuencia relativa

IPC: Índice de precios de consumo

ISFAS: Instituto Social de las Fuerzas Armadas

MUFACE: Mutualidad General de Funcionarios Civiles del Estado

MUGEJU: Mutualidad General Judicial

PO: Preparado Oficinal

PVP: Precio de venta al público

SACYL: Sanidad de Catilla y León

SNC: Sistema nervioso central

SNS: Sistema Nacional de Salud

TMP: Trimetilpsoraleno

TSI: Tarjeta sanitaria individual

UC: Urticaria Crónica

ÍNDICE DE TABLAS

TABLA 1. EXCIPIENTES DE DECLARACIÓN OBLIGATORIA POR VÍA ORAL	32
TABLA 2. FÓRMULA PATRÓN SOLUCIONES	37
TABLA 3. FÓRMULA PATRÓN SUSPENSIONES	37
TABLA 4. FÓRMULA PATRÓN JARABE	38
TABLA 5. EXCIPIENTES CON ACCIÓN COSOLVENTE	42
TABLA 6. PH ÓPTIMO DE LOS EXCIPIENTES CON ACCIÓN EDULCORANTE	45
TABLA 7. DOSIS MÁXIMA SEGURA DE LOS EXCIPIENTES CON ACCIÓN CONSERVANTE.	48
TABLA 8. PH DE UNA SOLUCIÓN AL 1 % Y RANGO DE PH EN LOS QUE SON ESTABLES LOS DERIVADOS DE CELULOSA	51
TABLA 9. FÓRMULA PATRÓN EXCIPIENTE Nº 1	55
TABLA 10. FÓRMULA PATRÓN EXCIPIENTE Nº 2	56
TABLA 11. CLASIFICACIÓN DE LAS PRESTACIONES FARMACÉUTICAS DEL RÉGIMEN SANITARIO PÚBLICO A PARTIR DEL 1 DE JULIO DE 2012	70
TABLA 12. CLASIFICACIÓN TSI DESCONOCIDO	71
TABLA 13. GRUPO ANATÓMICO DE LA CLASIFICACIÓN ATC	72
TABLA 14. VALORES DE LA BONDAD DE AJUSTE DE LA X ² PARA EL SEXENIO 2011-2016	78
TABLA 15. RELACIÓN ENTRE EN NÚMERO DE FÓRMULAS MAGISTRALES ELABORADAS EN NUESTRA FARMACIA DE ESTUDIO Y LA POBLACIÓN DE LA PROVINCIA DE LEÓN	78
TABLA 16. FACTORES ESTACIONALES (%) (PERIODO DE 12 MESES)	83
TABLA 17. VALORES DE LA BONDAD DE AJUSTE DE LAX ² PARA EL GRUPO DE PACIENTES ADULTOS EN EL SEXENIO 2011-2016	85
TABLA 18. VALORES DE LA BONDAD DE AJUSTE DE LA X ² PARA EL GRUPO DE PACIENTES PEDIÁTRICOS EN EL SEXENIO 2011-2016	85

TABLA 19. COMPARACIÓN DE PROPORCIONES AÑO A AÑO PARA ADULTOS (PEDIÁTRICOS)	86
TABLA 20. RELACIÓN ENTRE EL NÚMERO DE FÓRMULAS MAGISTRALES ELABORADAS EN NUESTRA FARMACIA Y POBLACIÓN ADULTA	87
TABLA 21. RELACIÓN ENTRE EL NÚMERO DE FÓRMULAS MAGISTRALES ELABORADAS EN NUESTRA FARMACIA Y POBLACIÓN PEDIÁTRICA	87
TABLA 22. GASTO ANUAL Y PRECIO MEDIO DE LAS FÓRMULAS MAGISTRALES ELABORADAS EN NUESTRA FARMACIA PARA LA POBLACIÓN ADULTA Y PEDIÁTRICA	89
TABLA 23. FACTORES ESTACIONALES (%) PARA LOS GRUPOS PACIENTES ADULTOS Y PEDIÁTRICOS (PERIODO DE 12 MESES)	91
TABLA 24. TABLA DE FRECUENCIAS DE LAS DIFERENTES FORMAS FARMACÉUTICAS ELABORADAS	92
TABLA 25. TABLA DE CONTINGENCIA DE LAS FORMAS FARMACÉUTICAS ELABORADAS EN FUNCIÓN DEL PACIENTE	93
TABLA 26. FACTORES ESTACIONALES PARA EL CONSUMO DE FÓRMULAS MAGISTRALES	97
TABLA 27. FACTORES ESTACIONALES PARA EL GASTO DE FÓRMULAS MAGISTRALES	97
TABLA 28. FACTORES ESTACIONALES PARA EL PRECIO MEDIO DE FÓRMULAS MAGISTRALES	98
TABLA 29. FORMA FARMACÉUTICAS Y GRADO DE ACEPTACIÓN CONFORME A LAS DIFERENTES AGRUPACIONES DE EDAD EN EL PACIENTE PEDIÁTRICO	100
TABLA 30. CLASIFICACIÓN ANUAL DE LAS TARJETAS ACTIVAS DEL SACYL EN LA PROVINCIA DE LEÓN Y FÓRMULAS MAGISTRALES ELABORADAS EN NUESTRO ESTUDIO SOLICITADAS A TRAVÉS DE UNA RECETA DEL SACYL DURANTE EL PERIODO 2011-2016	105
TABLA 31. CLASIFICACIÓN ANUAL DE LAS TARJETAS ACTIVAS DE MUFACE EN LA PROVINCIA DE LEÓN Y FÓRMULAS MAGISTRALES ELABORADAS EN NUESTRO ESTUDIO SOLICITADAS A TRAVÉS DE UNA RECETA DE MUFACE DURANTE EL PERIODO 2011-2016	105
TABLA 32. CLASIFICACIÓN ANUAL DE LAS TARJETAS ACTIVAS DE ISFAS EN LA PROVINCIA DE LEÓN Y FÓRMULAS MAGISTRALES ELABORADAS EN NUESTRO ESTUDIO SOLICITADAS A TRAVÉS DE UNA RECETA DEL ISFAS DURANTE EL PERIODO 2011-2016	106

TABLA 33. CLASIFICACIÓN ANUAL DE LAS TARJETAS ACTIVAS DE MUGEJU EN LA PROVINCIA DE LEÓN Y FÓRMULAS MAGISTRALES ELABORADAS EN NUESTRO ESTUDIO SOLICITADAS A TRAVÉS DE UNA RECETA DE MUGEJU DURANTE EL PERIODO 2011-2016.	106
TABLA 34. FACTORES ESTACIONALES DE LAS FÓRMULAS MAGISTRALES FINANCIADAS POR EL SISTEMA NACIONAL DE SALUD O POR PRIVADA	109
TABLA 35. PORCENTAJE DE DISTRIBUCIÓN DEL NÚMERO DE RECETAS SOLICITADAS DE ACUERDO AL TSI ASIGNADO AL PACIENTE	111
TABLA 36. FÓRMULAS MAGISTRALES FINANCIADAS CON Y SIN APORTACIÓN REDUCIDA	112
TABLA 37. GASTO ANUAL Y PRECIO MEDIO DE LAS FÓRMULAS MAGISTRALES FINANCIADAS CON Y SIN APORTACIÓN REDUCIDA	112
TABLA 38. DISTRIBUCIÓN DE LAS FÓRMULAS MAGISTRALES FINANCIADAS Y NO FINANCIADAS EN EL PERIODO 2011-2016	114
TABLA 39. GRUPOS DE PROPORCIONES HOMOGÉNEAS DE LA COMPARACIÓN DE PROPORCIONES FORMULAS FINANCIADAS/NO FINANCIADAS	115
TABLA 40. TABLA DE LA PRUEBA EXACTA DE FISHER PARA UNA PROPORCIÓN	115
TABLA 41. FACTORES ESTACIONALES (PERIODO DE 12 MESES) PARA LAS FÓRMULAS MAGISTRALES FINANCIADAS Y NO FINANCIADAS	119
TABLA 42. FACTORES ESTACIONALES PARA LA CARACTERÍSTICA DE ELABORACIÓN A TERCEROS (PERIODO DE 12 MESES)	124
TABLA 43.. PORCENTAJE DE DISTRIBUCIÓN DE LOS 10 PRINCIPIOS ACTIVOS MÁS DEMANDADOS SOBRE EL TOTAL DE FÓRMULAS MAGISTRALES ELABORADAS	125
TABLA 44. DOSIFICACIONES ELABORADAS PARA 8-MOP Y TMP EN FORMA DE CÁPSULAS	135
TABLA 45. PORCENTAJE DE DISTRIBUCIÓN DE LOS PRINCIPIOS ACTIVOS UTILIZADOS COMO MONOFÁRMACO O COMBINACIÓN EN NUESTRO ESTUDIO EN EL TRATAMIENTO DE LA URTICARIA CRÓNICA	139
TABLA 46. PORCENTAJE DE DISTRIBUCIÓN DE LA DOXEPINA DE DIFERENTES CANTIDADES POR CÁPSULA	139

TABLA 47. PORCENTAJE DE DISTRIBUCIÓN DE LAS FÓRMULAS MAGISTRALES ELABORADA CON LA ASOCIACIÓN DOXEPINA/HIDROXIZINA	140
TABLA 48. PORCENTAJE DE LAS FÓRMULAS MAGISTRALES ELABORADAS PARA LA ASOCIACIÓN PARACETAMOL/CAFEÍNA/TIAMINA	141
TABLA 49. PORCENTAJE DE DISTRIBUCIÓN DE LAS FÓRMULAS MAGISTRALES ELABORADAS CON FÁRMACOS ANTIINFECCIOSOS	141
TABLA 50. FÓRMULAS MAGISTRALES ELABORADAS CON DEXAMETASONA	145
TABLA 51. NÚMERO DE FÓRMULAS MAGISTRALES Y PORCENTAJE DE DISTRIBUCIÓN DE LAS DIFERENTES CANTIDADES ELABORADAS CON SODIO BICARBONATO	148
TABLA 52. PORCENTAJE DE DISTRIBUCIÓN DE LAS FÓRMULAS MAGISTRALES SEGÚN LA CLASIFICACIÓN ATC	153
TABLA 53. PORCENTAJE DE DISTRIBUCIÓN DE LAS FÓRMULAS MAGISTRALES DE LOS GRUPOS TERAPÉUTICOS DEL GRUPO A DE LA CLASIFICACIÓN ATC UTILIZADOS EN LA ELABORACIÓN DE LAS FÓRMULAS MAGISTRALES PEDIÁTRICAS	153
TABLA 54. PORCENTAJE DE DISTRIBUCIÓN DE LAS FÓRMULAS MAGISTRALES DE LOS GRUPOS TERAPÉUTICOS DEL GRUPO C DE LA CLASIFICACIÓN ATC UTILIZADOS EN LA ELABORACIÓN DE LAS FÓRMULAS MAGISTRALES PEDIÁTRICAS	157
TABLA 55. COMPARACIÓN DE LOS PRINCIPIOS ACTIVOS MAYORMENTE FORMULADOS PARA USO VETERINARIO EN DIFERENTES ESTUDIOS	165

ÍNDICE FIGURAS

FIGURA 1. A: CÁPSULA POSILOK (86) B: CÁPSULA CONI-SNAP	53
FIGURA 2. TAMAÑO DE CÁPSULAS COMERCIALIZADAS	56
FIGURA 3. NOMOGRAMA UTILIZADO PARA LA ELECCIÓN DEL NÚMERO DE CÁPSULA	58
FIGURA 4. PLEGADO DE PAPELES	59
FIGURA 5. DISTRIBUCIÓN ANUAL DEL CONSUMO DE FÓRMULAS MAGISTRALES	77
FIGURA 6. REPRESENTACIÓN GRÁFICA DE LA RELACIÓN ENTRE EN NÚMERO DE FÓRMULAS MAGISTRALES ELABORADAS EN NUESTRA FARMACIA DE ESTUDIO Y LA POBLACIÓN DE LA PROVINCIA DE LEÓN	79
FIGURA 7. DISTRIBUCIÓN ANUAL DEL GASTO EN EUROS DE LAS FÓRMULAS MAGISTRALES EN NUESTRO ESTUDIO	80
FIGURA 8. DISTRIBUCIÓN ANUAL DEL PRECIO MEDIO EN EUROS DE LAS FÓRMULAS MAGISTRALES EN NUESTRO ESTUDIO	80
FIGURA 9. EVOLUCIÓN MENSUAL DEL CONSUMO DE FÓRMULAS MAGISTRALES DURANTE EL SEXENIO 2011-2016	81
FIGURA 10. EVOLUCIÓN MENSUAL DEL GASTO EN EUROS DE FÓRMULAS MAGISTRALES DURANTE EL SEXENIO 2011-2016	81
FIGURA 11. EVOLUCIÓN MENSUAL DEL PRECIO MEDIO EN EUROS DE LAS FÓRMULAS MAGISTRALES DURANTE EL SEXENIO 2011-2016	82
FIGURA 12. PORCENTAJE DE DISTRIBUCIÓN DEL CONSUMO DE FÓRMULAS MAGISTRALES DEPENDIENTE DEL TIPO DE PACIENTE	84
FIGURA 13. DISTRIBUCIÓN DEL CONSUMO DE FÓRMULAS MAGISTRALES EN EL SEXENIO 2011-2016 ENTRE ADULTOS Y NIÑOS	84
FIGURA 14. REPRESENTACIÓN GRÁFICA DEL PORCENTAJE DE DISTRIBUCIÓN DE LA RELACIÓN ENTRE EL NÚMERO DE FÓRMULAS ELABORADAS PARA CADA TIPO DE PACIENTE/POBLACIÓN EN ESE RANGO DE EDAD	88

FIGURA 15. DISTRIBUCIÓN ANUAL DEL GASTO DE LAS FÓRMULAS MAGISTRALES EN EL SEXENIO 2011-2016 EN ADULTOS Y NIÑOS	89
FIGURA 16. DISTRIBUCIÓN ANUAL DEL PRECIO MEDIO DE LAS FÓRMULAS MAGISTRALES EN ADULTOS Y NIÑOS	89
FIGURA 17. EVOLUCIÓN DEL CONSUMO DE FÓRMULAS MAGISTRALES DURANTE EL SEXENIO 2011-2016 (PACIENTES ADULTOS/PEDIÁTRICOS)	90
FIGURA 18. EVOLUCIÓN DEL GASTO EN EUROS DE LAS FÓRMULAS MAGISTRALES DURANTE EL SEXENIO 2011-2016 (PACIENTES ADULTOS/PEDIÁTRICOS)	90
FIGURA 19. EVOLUCIÓN DEL PRECIO MEDIO EN EUROS DE LAS FÓRMULAS MAGISTRALES DURANTE EL SEXENIO 2011-2016 (PACIENTES ADULTOS/PEDIÁTRICOS)	91
FIGURA 20. EVOLUCIÓN DEL CONSUMO DE FÓRMULAS MAGISTRALES EN FUNCIÓN DE LA FORMA FARMACÉUTICA EN EL PERIODO 2011-2016	93
FIGURA 21. DISTRIBUCIÓN ANUAL DEL GASTO EN EUROS, DE LAS FÓRMULAS MAGISTRALES EN FUNCIÓN DE LA FORMA FARMACÉUTICA EN EL PERIODO 2011-2016	94
FIGURA 22. DISTRIBUCIÓN ANUAL DEL PRECIO MEDIO EN EUROS, DE LAS FÓRMULAS MAGISTRALES EN FUNCIÓN DE LA FORMA FARMACÉUTICA EN EL PERIODO 2011-2016	94
FIGURA 23. EVOLUCIÓN MENSUAL DEL CONSUMO DE FÓRMULAS MAGISTRALES TENIENDO EN CUENTA LA FORMA FARMACÉUTICA	95
FIGURA 24. EVOLUCIÓN MENSUAL DEL GASTO EN EUROS DE LAS FÓRMULAS MAGISTRALES TENIENDO EN CUENTA LA FORMA FARMACÉUTICA	95
FIGURA 25. EVOLUCIÓN MENSUAL DEL PRECIO MEDIO EN EUROS DE LAS FÓRMULAS MAGISTRALES TENIENDO EN CUENTA LA FORMA FARMACÉUTICA	96
FIGURA 26. DISTRIBUCIÓN DE LAS FÓRMULAS MAGISTRALES EN FUNCIÓN DE LA FORMA FARMACÉUTICA Y EL TIPO DE PACIENTE	98
FIGURA 27. PORCENTAJE DE DISTRIBUCIÓN DE LAS DIFERENTES FORMAS FARMACÉUTICAS ELABORADAS PARA EL PACIENTE ADULTO	99
FIGURA 28. PORCENTAJE DE DISTRIBUCIÓN DE LAS FÓRMULAS MAGISTRALES ELABORADAS PARA EL PACIENTE PEDIÁTRICO	101

FIGURA 29. DISTRIBUCIÓN DE LAS FÓRMULAS MAGISTRALES EN FUNCIÓN DEL TIPO DE RECETA	102
FIGURA 30. DISTRIBUCIÓN ANUAL DEL GASTO EN EUROS, DE LAS FÓRMULAS MAGISTRALES EN FUNCIÓN DE LA RECETA MÉDICA PRESENTADA EN EL PERIODO 2011-2016	103
FIGURA 31. DISTRIBUCIÓN ANUAL DEL PRECIO MEDIO EN EUROS, DE LAS FÓRMULAS MAGISTRALES EN FUNCIÓN DE LA RECETA MÉDICA PRESENTADA EN EL PERIODO 2011-2016	103
FIGURA 32. PORCENTAJE DE DISTRIBUCIÓN DE LAS RECETAS DEL RÉGIMEN PÚBLICO SANITARIO VS MUTUALIDADES	104
FIGURA 33. EVOLUCIÓN ANUAL DEL PORCENTAJE DE DISTRIBUCIÓN ENTRE NÚMERO DE TARJETAS ACTIVAS Y FÓRMULAS MAGISTRALES DISPENSADAS EN CADA UNA DE LAS CATEGORÍAS	107
FIGURA 34. EVOLUCIÓN MENSUAL DEL CONSUMO DE FÓRMULAS FINANCIADAS POR EL SISTEMA NACIONAL DE SALUD (SACYL Y MUTUALIDADES) Y POR PARTICULARES DURANTE EL SEXENIO 2011-2016	107
FIGURA 35. EVOLUCIÓN MENSUAL DEL GASTO EN EUROS DE LAS FÓRMULAS MAGISTRALES FINANCIADAS POR EL SISTEMA NACIONAL DE SALUD (SACYL Y MUTUALIDADES) Y PRIVADAS DURANTE EL SEXENIO 2011-2016	108
FIGURA 36. EVOLUCIÓN MENSUAL DEL PRECIO MEDIO EN EUROS DE LAS FÓRMULAS MAGISTRALES FINANCIADAS POR EL SISTEMA NACIONAL DE SALUD (SACYL Y MUTUALIDADES) Y POR PRIVADA DURANTE EL SEXENIO 2011-2016	108
FIGURA 37. DISTRIBUCIÓN ANUAL DE LAS FÓRMULAS MAGISTRALES SOLICITADAS POR LOS PACIENTES DEL SACYL	109
FIGURA 38. PORCENTAJE DE DISTRIBUCIÓN DE LAS APORTACIONES DE LAS RECETAS DEL SACYL ENTRE ENERO 2011 Y JUNIO 2012	110
FIGURA 39. PORCENTAJE DE DISTRIBUCIÓN DE LAS RECETAS DE MUFACE, MUGEJU E ISFAS	111
FIGURA 40. DISTRIBUCIÓN DEL GASTO ANUAL (EN EUROS) DE LAS FÓRMULAS MAGISTRALES FINANCIADAS CON Y SIN APORTACIÓN REDUCIDA	113
FIGURA 41. DISTRIBUCIÓN DEL PRECIO MEDIO ANUAL (EN EUROS) DE LAS FÓRMULAS MAGISTRALES FINANCIADAS CON Y SIN APORTACIÓN REDUCIDA	113

FIGURA 42. EVOLUCIÓN DEL GASTO ANUAL (EN EUROS) DE LAS FÓRMULAS MAGISTRALES FINANCIADAS Y NO FINANCIADAS EN EL PERIODO 2011-2016	116
FIGURA 43. EVOLUCIÓN DEL PRECIO MEDIO (EN EUROS) DE LAS FÓRMULAS MAGISTRALES FINANCIADAS Y NO FINANCIADAS EN EL PERIODO 2011-2016	116
FIGURA 44. EVOLUCIÓN MENSUAL DEL CONSUMO DE FÓRMULAS MAGISTRALES FINANCIADAS Y NO FINANCIADAS DURANTE EL SEXENIO 2011-2016	117
FIGURA 45. EVOLUCIÓN MENSUAL DEL GASTO EN EUROS DE LAS FÓRMULAS MAGISTRALES FINANCIADAS Y NO FINANCIADAS DURANTE EL SEXENIO 2011-2016	117
FIGURA 46. EVOLUCIÓN MENSUAL DEL PRECIO MEDIO EN EUROS DE LAS FÓRMULAS MAGISTRALES FINANCIADAS Y NO FINANCIADAS DURANTE EL SEXENIO 2011-2016	118
FIGURA 47. EVOLUCIÓN ANUAL DEL CONSUMO DE FÓRMULAS MAGISTRALES SOLICITADAS DIRECTAMENTE POR EL PACIENTE EN LA FARMACIA ELABORADORA Y LAS FÓRMULAS MAGISTRALES SOLICITADAS A TRAVÉS DE OTRA OFICINA DE FARMACIA	120
FIGURA 48. EVOLUCIÓN ANUAL DEL GASTO (EN EUROS) DE FÓRMULAS MAGISTRALES SOLICITADAS DIRECTAMENTE POR EL PACIENTE EN LA FARMACIA ELABORADORA Y LAS FÓRMULAS MAGISTRALES SOLICITADAS A TRAVÉS DE OTRA OFICINA DE FARMACIA	121
FIGURA 49. EVOLUCIÓN ANUAL DEL PRECIO MEDIO (EN EUROS) DE FÓRMULAS MAGISTRALES SOLICITADAS DIRECTAMENTE POR EL PACIENTE EN LA FARMACIA ELABORADORA Y LAS FÓRMULAS MAGISTRALES SOLICITADAS A TRAVÉS DE OTRA OFICINA DE FARMACIA	121
FIGURA 50. DISTRIBUCIÓN ANUAL DE LAS FÓRMULAS ELABORADAS A TERCEROS PARA EL PACIENTE ADULTO Y PEDIÁTRICO	122
FIGURA 51. EVOLUCIÓN DEL CONSUMO DE FÓRMULAS MAGISTRALES (ELABORADAS A TERCEROS) DURANTE EL SEXENIO 2011-2016	122
FIGURA 52. EVOLUCIÓN DEL GASTO EN EUROS DE LAS FÓRMULAS MAGISTRALES (ELABORADAS A TERCEROS) DURANTE EL SEXENIO 2011-2016	123
FIGURA 53. EVOLUCIÓN DEL PRECIO MEDIO EN EUROS DE LAS FÓRMULAS MAGISTRALES (ELABORADAS A TERCEROS) DURANTE EL SEXENIO 2011-2016	123
FIGURA 54. PORCENTAJE DE DISTRIBUCIÓN DE LA DEMANDA PARA CADA UNO DE LOS PRINCIPIOS ACTIVOS COMUNES ENTRE EL PACIENTE ADULTO Y PEDIÁTRICO	126

FIGURA 55. PORCENTAJE DE DISTRIBUCIÓN DE LAS FORMAS FARMACÉUTICAS ELABORADAS CON CLORURO SÓDICO PARA EL PACIENTE ADULTO Y PEDIÁTRICO	128
FIGURA 56. PORCENTAJE DE DISTRIBUCIÓN DE LAS FORMAS FARMACÉUTICAS ELABORADAS DEL PRINCIPIO ACTIVO DEXAMETASONA PARA EL PACIENTE ADULTO Y PEDIÁTRICO	129
FIGURA 57. PORCENTAJE DE DISTRIBUCIÓN DE LAS FORMAS FARMACÉUTICAS ELABORADAS DEL PRINCIPIO ACTIVO FOSFATO MONOSÓDICO PARA EL PACIENTE ADULTO Y PEDIÁTRICO	130
FIGURA 58. PORCENTAJE DE LA REDUCCIÓN DEL DOLOR PLACEBO VS ANALGÉSICO A: PLACEBO Y B: ANALGÉSICO	131
FIGURA 59. PORCENTAJE DE DISTRIBUCIÓN DE LAS FORMAS FARMACÉUTICAS ELABORADAS PARA LAS FÓRMULAS MAGISTRALES CON PLACEBO EN EL PACIENTE ADULTO Y PEDIÁTRICO	132
FIGURA 60. PORCENTAJE DE DISTRIBUCIÓN DE LOS PRINCIPIOS ACTIVOS DEMANDADOS POR EL PACIENTE ADULTO	133
FIGURA 61. DISTRIBUCIÓN DE LAS FÓRMULAS MAGISTRALES ELABORADAS PARA TRATAMIENTOS GASTRODIGESTIVOS	142
FIGURA 62. PORCENTAJE DE DISTRIBUCIÓN DE CADA UNO DE LOS TRATAMIENTOS HORMONALES SUSTITUTIVOS ELABORADOS	143
FIGURA 63. EVOLUCIÓN DE LA DEMANDA DE LAS FÓRMULAS MAGISTRALES CON DEXAMETASONA	145
FIGURA 64. EVOLUCIÓN ANUAL DE LAS FÓRMULAS MAGISTRALES CON DEXAMETASONA EN SOLUCIÓN (10MG-ML Y 20MG-ML) Y CÁPSULA (10 MG Y 20MG)	146
FIGURA 65. EVOLUCIÓN DEL CONSUMO DE FÓRMULAS MAGISTRALES A BASE DE SODIO BICARBONATO PREPARADAS EN DISTINTAS CANTIDADES EN EL PERIODO DE ESTUDIO	148
FIGURA 66. EVOLUCIÓN DEL CONSUMO LAS FÓRMULAS MAGISTRALES COMPUESTAS POR CROMOGLICATO, EN DISTINTAS CANTIDADES	149
FIGURA 67. PORCENTAJE DE DISTRIBUCIÓN DE LOS PRINCIPIOS ACTIVOS UTILIZADOS EN LAS FORMULACIONES MAGISTRALES DESTINADAS AL PACIENTE PEDIÁTRICO	152
FIGURA 68. EVOLUCIÓN ANUAL DE LA DEMANDA DE FÓRMULAS MAGISTRALES ELABORADAS CON RANITIDINA Y OMEPRAZOL	154

FIGURA 69. PORCENTAJE DE DISTRIBUCIÓN DE LAS DIFERENTES VITAMINAS FORMULADAS	156
FIGURA 70. PORCENTAJE DE DISTRIBUCIÓN DE LOS PRINCIPIOS ACTIVOS PERTENECIENTES AL GRUPO ANATÓMICO N DE LA CLASIFICACIÓN ATC UTILIZADOS EN LA ELABORACIÓN DE LAS FÓRMULAS MAGISTRALES PEDIÁTRICAS EN NUESTRO ESTUDIO	160
FIGURA 71 . PORCENTAJE DE DISTRIBUCIÓN ANUAL DE LAS FÓRMULAS MAGISTRALES DE USO VETERINARIO	162
FIGURA 72. PORCENTAJE DE DISTRIBUCIÓN ESTACIONAL DE LAS FÓRMULAS MAGISTRALES DE USO VETERINARIO	163
FIGURA 73. PORCENTAJE DE DISTRIBUCIÓN DE LAS FÓRMULAS MAGISTRALES DE USO VETERINARIO SEGÚN SU CATEGORÍA TERAPÉUTICA	164

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

1 INTRODUCCIÓN

Desde tiempos inmemoriales la humanidad ha buscado remedios para aliviar sus dolores y enfermedades, prácticamente en todas las civilizaciones antiguas hay referencias sobre el poder curativo de sustancias animales, vegetales y minerales. Los primeros remedios para la salud estaban en manos de hechiceros o sacerdotes (1).

El farmacéutico siempre formuló el medicamento de manera individualizada para un paciente, según la prescripción de un médico. A comienzos del siglo XX, la industria farmacéutica empieza a producir un sinnúmero de fármacos y, disminuye la necesidad de la formulación magistral (FM) pero, la situación cambia a finales del siglo XX y la industria farmacéutica no siempre puede proporcionar, por diferentes motivos, todos los medicamentos que los pacientes necesitan (2).

Si hacemos un breve recuerdo histórico, quizás el más importante tratado escrito del Antiguo Egipto fue el papiro de Ebers (1.500 años antes de J.C.) que contiene aproximadamente 700 prescripciones con detalles de su composición, así como de administración al paciente. (1)

Posteriormente, Dioscórides (Pedacio Dioscórides, siglo I antes de J.C.) en su obra, *De Materia Médica*, escrita en griego, describe más de 600 plantas. Más que un tratado de Botánica, constituye realmente un compendio de los conocimientos de farmacia hasta el primer siglo de nuestra era (1,3,4).

Ya en el siglo II después de J.C., Galeno (129-199) en su obra *Opera Omnia*, recoge gran parte del saber médico de la antigüedad, y crea una medicina hipocrática de influencia aristotélica. A Galeno se le atribuye la creación de la Polifarmacia. Empleaba numerosos compuestos en formulaciones complejas, llamados preparados galénicos. Preparaba la triaca (teriaca con más de treinta componentes y la triaca magna (con setenta componentes)). Galeno argumentaba que el cuerpo humano sería capaz de seleccionar el ingrediente adecuado para corregir el desequilibrio causante de la enfermedad y a él parece

que se le debe la primera cold-cream a base de cera de abejas, aceite y bórax (1,5).

En la época del Imperio romano, en Roma, la medicina adopta la mitología griega, construyen un templo dedicado a Hygea, diosa de la salud. A esta diosa se la representa con una copa en la mano y serpiente enrollada, símbolo de la Farmacia. Los médicos romanos elaboraban sus propias fórmulas en una especie de tiendas llamadas medicatrines. El término apotheca es más amplio y se refiere a tiendas donde se guardaban mercancías. En las termas romanas los médicos aplicaban ungüentos en los unctarium. (1)

Después de la caída del Imperio Romano (siglo IV) Europa Occidental atravesó un período de oscurantismo (siglos V al XI) durante el cual la magia y la brujería dominaron la utilización de las plantas y parte de la antigua ciencia se conservó gracias a algunos eruditos como Isidoro de Sevilla (560-636) en España; Cassiodorus (490-583) y Boethius (480-554) en Roma (1). Sin embargo, durante este periodo de ostracismo en Europa el mundo árabe siguió su desarrollo y uno de los médicos más importantes fue Abu Ali ibn Abdallah ibn Sina (980-1037), más conocido como Avicena. Este fue un seguidor de Galeno y su obra, Canon medicinae es un compendio de la medicina griega y árabe. En uno de sus apartados describe el uso y eficacia de 750 drogas dispuestas en orden alfabético (1,5).

Los árabes invadieron la Península Ibérica en los años 710-720 y establecieron su capital en Córdoba. El mayor esplendor de la cultura hispano-árabe tiene lugar entre los siglos IX y XII en el periodo del Califato. Durante este periodo, Abulcasis (Abu al-Qasin al-Zahrawi, 936-1013) escribió la enciclopedia médica al-Tasrif. Esta enciclopedia tenía una parte muy importante de cirugía y en el volumen 28, Liber Servitoris, un tratado muy rudimentario de Farmacia y Química donde se recogían técnicas de elaboración de preparaciones farmacéuticas (3).

El esplendor musulmán andaluz se mantiene vivo hasta comienzos del siglo XIII. La batalla de las Navas de Tolosa (1212) inicia la decadencia y muchos intelectuales emigran a África, como es el caso de Ibn al-Baytar, que dejó una

obra (Yami al-Mufradat) traducida al latín como *Corpus simplicium medicamentarum* en donde describe unas 1500 drogas, de las cuales unas 400 son aportaciones árabes a la Farmacia (1,3).

En el periodo árabe, la Farmacia se fue separando de la Medicina y era tenida en gran estima. En las Farmacias árabes se exponían las plantas y las drogas en la puerta y se elaboraban las fórmulas a la vista del público. Los establecimientos estaban dotados de verdaderos códigos en los que se incluían los protocolos de preparación (grabadines) y que fueron los precursores de las futuras farmacopeas. Los árabes tenían un sistema de pesas exclusivo para la Farmacia y muchas palabras tales como alcanfor, alcohol, nafta, jarabe, etc. derivan del árabe (1).

Al regreso de los cruzados, las boticas europeas se enriquecieron de plantas y especias de origen oriental. También, los movimientos religiosos como las peregrinaciones a Compostela contribuyeron a extender el cultivo y utilización de las plantas medicinales. En esa época, las boticas monacales distribuían los preparados de estas hierbas no solo a los enfermos del monasterio sino a los enfermos de los pueblos y lugares de su área de influencia. Como en las boticas árabes, en las boticas monacales se vislumbra el origen de una materia farmacéutica que, siglos después, derivaría en la Farmacia como profesión (1).

A partir del siglo XVI se fueron mejorando los métodos terapéuticos basados en hierbas medicinales y estos métodos se trasladaban a las primeras farmacopeas europeas que se empezaban a publicar (1,6).

El alquimista suizo Paracelso (Teophrastus Bombast von Ho-henheim, 1493-1541) que introduce el uso del antimonio en elixires curalotodo, ya hace hincapié en la potencia de la medicación en relación a la dosis y a la vía de administración. Paracelso generaliza el uso del opio en Europa, utilizándolo como ingrediente principal de sus fórmulas. Sus discípulos contribuyeron a la expansión del opio como láudano de Paracelso (6,7).

La conquista de América por los españoles supone la incorporación de nuevas drogas al arsenal terapéutico de aquella época. La descripción de

plantas y drogas, hasta entonces desconocidas como quina, ipecacuana, zarzaparrilla, jalapa, guayaco, resinas, etc., dio origen, en el siglo XVI, a numerosas publicaciones como los libros de Fernández de Oviedo, de Nicolás Monardes y de otros escritores de Indias, como Bernardino de Sahagún, Francisco Hernández, Cieza de León, etc. que describen las plantas medicinales y el uso y aplicación que de ellas hacían las culturas precolombinas (1).

El conocimiento detallado de las plantas y su clasificación sistemática por Linneo en el siglo XVIII proporcionó las bases para el estudio científico de los principios activos de las drogas y sus acciones. A partir del siglo XIX, con el desarrollo de la Química Orgánica y del Análisis Químico se va abriendo el camino que permite el aislamiento y caracterización de numerosos principios activos de las plantas (1).

El gran descubrimiento que lanzó la primera generación de fármacos fue el aislamiento de la morfina del opio, en 1806, por el farmacéutico Friedrich Wilhelm Sertürner. En 1827, Emmanuel Merck (1794-1855) construyó un laboratorio anejo a su farmacia en Darmstadt en donde instaló un sistema de extracción de alcaloides y otros principios activos de plantas que recientemente se habían descubierto e inició la comercialización de los mismos en diversas formulaciones farmacéuticas: píldoras, jarabes, polvos, etc. en lo que ha venido a considerarse como la industria farmacéutica más antigua del mundo (1,5,6).

A mediados del siglo XIX, la Farmacia preparativa comienza a sufrir transformaciones a consecuencia de la aparición de nuevas formas farmacéuticas. Es el caso de las cápsulas de gelatina (Mothes, 1833), de los comprimidos (Brockedon, 1843), etc. En 1853, Charles Gabriel Pravaz inventa la jeringa la cual con posterioridad sufrió numerosas modificaciones (1).

Este desarrollo de la industria farmacéutica, ha significado un avance hacia una medicina más universalizada, cuya utilidad es indiscutible, pero a su vez pierde el valor como medicamento individualizado, que ha pasado a ser desarrollado bajo un criterio estadístico en vez de un criterio personalizado (8), originándose en ocasiones vacíos terapéuticos en pacientes que requieren una elaboración individualizada del medicamento, que por diversas circunstancias

así lo precise, por lo tanto, a pesar de los grandes avances de la industria farmacéutica, el valor de la formulación magistral sigue siendo imprescindible en la satisfacción de las necesidades terapéuticas del siglo XXI (2).

Esta actividad de la formulación magistral no se ha quedado estancada en el tiempo, debido a su necesidad a lo largo de su historia ha ido evolucionando al mismo paso que los demás elementos de la farmacoterapia; introduciendo nuevos excipientes, formas farmacéuticas, procedimientos farmacotécnicos a pequeña escala y estrictos controles de calidad para cada uno de sus componentes. Se llegó a dudar de su valor en países como Francia o E.E.U.U, pero se vieron en el deber de recuperarla debido a la demanda de tratamientos personalizados (9).

2 LEGISLACIÓN SOBRE LA FORMULACIÓN MAGISTRAL

La administración pública española, reconoce el derecho que tiene el ser humano a su salud, concediéndole una asistencia sanitaria universal, hecho por el cuál, para poder asegurar una cobertura completa de las necesidades farmacológicas del paciente, en determinadas ocasiones es necesaria la formulación magistral, cuya actividad le facilita el acceso al tratamiento farmacológico completo, cuando por otras vías no se puede asegurar. La administración pública consciente de este hecho, reconoce la importancia de su valor, contemplándola dentro de su regulación legislativa a través del Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitario (10) y por el Real Decreto 175/2001, 23 de febrero, por el que se aprueban las normas de correcta elaboración y control de calidad de fórmulas magistrales y preparados oficinales (11).

Como consecuencia, de la demanda masiva de productos adelgazantes y el mal uso a través de las fórmulas magistrales y preparados oficinales, con este fin se produce la intervención de la Administración Sanitaria, que a través de la Orden de 14 de febrero de 1997 por la que se establecen determinados requisitos en la prescripción y dispensación de fórmulas magistrales y preparados oficinales para tratamientos peculiares, como consecuencia; regula el uso de principios activos, con acciones: anorexígenas, psicotrópicas, hormonales, laxantes y diuréticas solas o asociadas que suponen un riesgo innecesario para la salud (12).

El Sistema Nacional de Salud (SNS) ejerce la prestación farmacéutica a través de concertos específicos con las Comunidades Autónomas, las cuáles también dedican un apartado legislativo para la elaboración de fórmula magistral (FM) y preparado oficial (PO).

En este apartado vamos a describir la legislación española y la propia de Castilla y león en la que están implicadas las FM.

2.1 REAL DECRETO LEGISLATIVO 1/2015, DE 24 DE JULIO, POR EL QUE SE APRUEBA EL TEXTO REFUNDIDO DE LA LEY DE GARANTÍAS Y USO RACIONAL DE LOS MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS (10)

Este Real Decreto surge como consecuencia de la aplicación de la Ley 10/2013, su finalidad fue proporcionar una mayor seguridad jurídica, debido a la continua sucesión de normas que completaban o modificaban la Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios (13), así con la aprobación de este Real Decreto se consigue la certificación de un texto exclusivo que reúne y ordena esta Ley .después de las modificaciones producidas, especialmente desde 2010 (14).

Dentro de este texto los apartados que competen a la formulación magistral son:

TÍTULO PRELIMINAR.

En el título preliminar se detalla que la formulación magistral se encuentra dentro de la aplicación de esta ley, dentro de este mismo título podemos comprobar la definición de diferentes términos entre los que se encuentra la formulación magistral.

Disposiciones generales.

Artículo 1. Objeto y ámbito de aplicación de la ley

c) Los criterios y exigencias generales aplicables a los medicamentos veterinarios y, en particular, a los especiales, como las fórmulas magistrales, y los relativos a los elaborados industrialmente, incluidas las premezclas para piensos medicamentosos.

Artículo 2. Definiciones:

A los efectos de esta ley se entenderá por:

a) «Medicamento de uso humano»: Toda sustancia o combinación de sustancias que se presente como poseedora de propiedades para el tratamiento o prevención de enfermedades en seres humanos o que pueda usarse en seres humanos o administrarse a seres humanos con el fin de restaurar, corregir o modificar las funciones fisiológicas

- ejerciendo una acción farmacológica, inmunológica o metabólica, o de establecer un diagnóstico médico.*
- b) *«Medicamento veterinario»: Toda sustancia o combinación de sustancias que se presente como poseedora de propiedades curativas o preventivas con respecto a las enfermedades animales o que pueda administrarse al animal con el fin de restablecer, corregir o modificar sus funciones fisiológicas ejerciendo una acción farmacológica, inmunológica o metabólica, o de establecer un diagnóstico veterinario. También se considerarán «medicamentos veterinarios» las «premezclas para piensos medicamentosos» elaboradas para ser incorporadas a un pienso.*
- c) *«Principio activo» o «sustancia activa»: Toda sustancia o mezcla de sustancias destinadas a la fabricación de un medicamento y que, al ser utilizadas en su producción, se convierten en un componente activo de dicho medicamento destinado a ejercer una acción farmacológica, inmunológica o metabólica con el fin de restaurar, corregir o modificar las funciones fisiológicas, o de establecer un diagnóstico.*
- d) *«Excipiente»: Todo componente de un medicamento distinto del principio activo y del material de acondicionamiento.*
- e) *«Materia prima»: Toda sustancia –activa o inactiva– empleada en la fabricación de un medicamento, ya permanezca inalterada, se modifique o desaparezca en el transcurso del proceso.*
- f) *«Forma galénica» o «forma farmacéutica»: La disposición a que se adaptan los principios activos y excipientes para constituir un medicamento. Se define por la combinación de la forma en la que el producto farmacéutico es presentado por el fabricante y la forma en la que es administrado.*
- g) *«Medicamento genérico»: Todo medicamento que tenga la misma composición cualitativa y cuantitativa en principios activos y la misma forma farmacéutica, y cuya bioequivalencia con el medicamento de referencia haya sido demostrada por estudios adecuados de biodisponibilidad. Las diferentes sales, ésteres, éteres, isómeros, mezclas de isómeros, complejos o derivados de un principio activo se considerarán un mismo principio activo, a menos que tengan*

propiedades considerablemente diferentes en cuanto a seguridad y/o eficacia. Las diferentes formas farmacéuticas orales de liberación inmediata se considerarán una misma forma farmacéutica. El solicitante podrá estar exento de presentar los estudios de biodisponibilidad si puede demostrar que el medicamento genérico satisface los criterios pertinentes definidos en las correspondientes directrices detalladas.

- h) «Producto intermedio»: El destinado a una posterior transformación industrial por un fabricante autorizado.*
- i) «Fórmula magistral»: El medicamento destinado a un paciente individualizado, preparado por un farmacéutico, o bajo su dirección, para cumplimentar expresamente una prescripción facultativa detallada de los principios activos que incluye, según las normas de correcta elaboración y control de calidad establecidas al efecto, dispensado en oficina de farmacia o servicio farmacéutico y con la debida información al usuario en los términos previstos en el artículo 42.5.*
- j) «Preparado oficial»: Aquel medicamento elaborado según las normas de correcta elaboración y control de calidad establecidas al efecto y garantizado por un farmacéutico o bajo su dirección, dispensado en oficina de farmacia o servicio farmacéutico, enumerado y descrito por el Formulario Nacional, destinado a su entrega directa a los enfermos a los que abastece dicha farmacia o servicio farmacéutico.*
- k) «Medicamento en investigación»: Forma farmacéutica de un principio activo o placebo que se investiga o se utiliza como referencia en un ensayo clínico, incluidos los productos con autorización cuando se utilicen o combinen, en la formulación o en el envase, de forma diferente a la autorizada, o cuando se utilicen para tratar una indicación no autorizada o para obtener más información sobre un uso autorizado.*
- l) «Producto sanitario»: Cualquier instrumento, dispositivo, equipo, programa informático, material u otro artículo, utilizado solo o en combinación, incluidos los programas informáticos destinados por su fabricante a finalidades específicas de diagnóstico y/o terapia y que intervengan en su buen funcionamiento, destinado por el fabricante a ser utilizado en seres humanos con fines de:*

1.º *Diagnóstico, prevención, control, tratamiento o alivio de una enfermedad;*

2.º *diagnóstico, control, tratamiento, alivio o compensación de una lesión o de una deficiencia;*

3.º *investigación, sustitución o modificación de la anatomía o de un proceso fisiológico;*

4.º *regulación de la concepción, y que no ejerza la acción principal que se desee obtener en el interior o en la superficie del cuerpo humano por medios farmacológicos, inmunológicos ni metabólicos, pero a cuya función puedan contribuir tales medios.*

m) *«Producto de cuidado personal»:* Sustancias o mezclas que, sin tener la consideración legal de medicamentos, productos sanitarios, cosméticos o biocidas, están destinados a ser aplicados sobre la piel, dientes o mucosas del cuerpo humano con finalidad de higiene o de estética, o para neutralizar o eliminar ectoparásitos.

n) *«Producto cosmético»:* Toda sustancia o mezcla destinada a ser puesta en contacto con las partes superficiales del cuerpo humano (epidermis, sistema piloso y capilar, uñas, labios y órganos genitales externos) o con los dientes y las mucosas bucales, con el fin exclusivo o principal de limpiarlos, perfumarlos, modificar su aspecto, protegerlos, mantenerlos en buen estado o corregir los olores corporales.

o) *«Medicamento falsificado»:* Cualquier medicamento cuya presentación sea falsa con respecto a:

1.º *Su identidad, incluidos el envase y etiquetado, el nombre o composición en lo que respecta a cualquiera de sus componentes, incluidos los excipientes, y la dosificación de dichos componentes;*

2.º *su origen, incluidos el fabricante, el país de fabricación, el país de origen y el titular de la autorización de comercialización; o,*

3.º *su historial, incluidos los registros y documentos relativos a los canales de distribución empleados.*

La presente definición no comprende los defectos de calidad involuntarios y se entiende sin perjuicio de las violaciones de los derechos de propiedad intelectual.

- p) *«Distribución mayorista de medicamentos»:* Toda actividad que consista en obtener, almacenar, conservar, suministrar o exportar medicamentos, excluida la dispensación al público de los mismos.
- q) *«Almacén por contrato»:* Entidad que actúa como tercero, con la cual un laboratorio o un almacén mayorista suscribe un contrato para realizar determinadas actividades de distribución de medicamentos.
- r) *«Intermediación de medicamentos»:* Todas las actividades relativas a la venta o compra de medicamentos, a excepción de aquellas incluidas en la definición de distribución mayorista, tal y como se define en este artículo, que no incluyen contacto físico con los mismos y que consisten en la negociación de manera independiente y en nombre de otra persona jurídica o física.

TÍTULO II. De los medicamentos.

Dentro de este título II en el capítulo I podemos comprobar que las fórmulas magistrales son medicamentos admitidos por ley:

CAPÍTULO I: De los medicamentos reconocidos por la ley y sus clases.

Artículo 8. Medicamentos legalmente reconocidos.

- 1. *Sólo serán medicamentos los que se enumeran a continuación:*
 - a) *Los medicamentos de uso humano y de uso veterinario elaborados industrialmente o en cuya fabricación intervenga un proceso industrial.*
 - b) *Las fórmulas magistrales.*
 - c) *Los preparados oficinales.*
 - d) *Los medicamentos especiales previstos en esta ley.*

CAPÍTULO III: De las garantías exigibles a los medicamentos veterinarios elaborados industrialmente y de las condiciones de prescripción y dispensación de los mismos.

En este capítulo III que hace referencia a los medicamentos de uso veterinario vemos que la formulación magistral también tiene competencia en

este ámbito, en el artículo 37 detalla que será en casos de prescripción excepcional debido a lagunas terapéuticas, en el artículo 38 nos certifica que las fórmulas magistrales y preparados oficinales serán dispensados exclusivamente por las oficinas de farmacia:

Artículo 37. Prescripción de medicamentos veterinarios:

- e) *Los medicamentos utilizados en los supuestos de prescripción excepcional por vacío terapéutico, incluidos los preparados oficinales, fórmulas magistrales y autovacunas.*

Artículo 38. Distribución y dispensación de medicamentos veterinarios

2. *La dispensación al público de los medicamentos se realizará exclusivamente por:*

- a) *Las oficinas de farmacia legalmente establecidas, que además serán las únicas autorizadas para la elaboración y dispensación de fórmulas magistrales y preparados oficinales.*

CAPITULO IV: De las garantías sanitarias de las fórmulas magistrales y preparados oficinales.

Este capítulo IV es importante, puesto que es dedicado completamente a la formulación magistral y preparados oficinales. Abarca 3 artículos del 42 al 44 y se detallan a continuación:

Artículo 42 Requisitos de las fórmulas magistrales

1. *Las fórmulas magistrales serán preparadas con sustancias de acción e indicación reconocidas legalmente en España, de acuerdo con el artículo 44.1 y según las directrices del Formulario Nacional.*
2. *Las fórmulas magistrales se elaborarán en las oficinas de farmacia y servicios farmacéuticos legalmente establecidos que dispongan de los medios necesarios para su preparación de acuerdo con las exigencias establecidas en el Formulario Nacional.*

No obstante, las oficinas de farmacia y servicios farmacéuticos que no dispongan de los medios necesarios, excepcionalmente y sin perjuicio de lo establecido en el artículo 66.2, podrán encomendar a una entidad de las previstas en esta ley, autorizada por la Administración sanitaria competente, la realización de una o varias fases de la elaboración y/o control de fórmulas magistrales.

- 3. En la preparación de fórmulas magistrales se observarán las normas de correcta elaboración y control de calidad de fórmulas magistrales y preparados oficinales.*
- 4. Las fórmulas magistrales destinadas a los animales estarán prescritas por un veterinario y se destinarán a un animal individualizado o a un reducido número de animales de una explotación concreta que se encuentren bajo el cuidado directo de dicho facultativo. Se prepararán por un farmacéutico, o bajo su dirección, en su oficina de farmacia.*
- 5. Las fórmulas magistrales irán acompañadas del nombre del farmacéutico que las prepare y de la información suficiente que garantice su correcta identificación y conservación, así como su segura utilización.*
- 6. La formulación magistral de sustancias o medicamentos no autorizados en España se ajustará al régimen previsto en el artículo 24.*

Artículo 43. Requisitos de los preparados oficinales

- 1. Los preparados oficinales deberán cumplir las siguientes condiciones:*
 - a) Estar enumerados y descritos en el Formulario Nacional.*
 - b) Cumplir las normas de la Real Farmacopea Española.*
 - c) Ser elaborados y garantizados por un farmacéutico de la oficina de farmacia o del servicio farmacéutico que los dispense.*
 - d) Presentarse y dispensarse necesariamente bajo principio activo o, en su defecto, bajo una denominación común o científica o la expresada en el formulario nacional y, en ningún caso, bajo marca comercial.*

- e) *Ir acompañados del nombre del farmacéutico que los prepare y de la información suficiente que garantice su correcta identificación y conservación, así como su segura utilización.*
2. *Excepcionalmente, y sin perjuicio de lo establecido en el artículo 66.2, las oficinas de farmacia y servicios farmacéuticos que no dispongan de los medios necesarios podrán encomendar a una entidad legalmente autorizada para tal fin por la Administración sanitaria competente la realización de una o varias fases de la elaboración y/o control de, exclusivamente, aquellos preparados oficinales que respondan a una prescripción facultativa.*
3. *Los preparados oficinales destinados a los animales serán elaborados en oficinas de farmacia de acuerdo con las indicaciones de un formulario y serán entregados directamente al usuario final.*

Artículo 44. Formulario Nacional

1. *El Formulario Nacional contendrá las fórmulas magistrales tipificadas y los preparados oficinales reconocidos como medicamentos, sus categorías, indicaciones y materias primas que intervienen en su composición o preparación, así como las normas de correcta preparación y control de aquéllos.*
2. *Las oficinas de farmacia y servicios farmacéuticos deben garantizar que disponen de acceso a la documentación correspondiente al Formulario Nacional.*
3. *Queda expresamente prohibida la publicidad de fórmulas magistrales y preparados oficinales.*

CAPITULO V: De las garantías sanitarias de los medicamentos especiales.

En este capítulo V se puede observar que hay más ámbitos que se rigen por las mismas normas que la formulación magistral:

Artículo 51. Medicamentos de plantas medicinales

1. *Las plantas y sus mezclas, así como los preparados obtenidos de plantas en forma de extractos, liofilizados, destilados, tinturas,*

cocimientos o cualquier otra preparación galénica que se presente con utilidad terapéutica, diagnóstica o preventiva seguirán el régimen de las fórmulas magistrales, preparados oficinales o medicamentos industriales, según proceda y con las especificidades que reglamentariamente se establezcan.

TÍTULO IV. De las garantías exigibles en la fabricación y distribución de medicamentos

No todas las farmacias activas en España elaboran fórmulas magistrales, pero si tienen el permiso para su dispensación, al no elaborarlas ellas, tienen que delegarlo a un tercero, lo cual está recogido en el artículo 66.

CAPITULO I: De la fabricación de medicamentos

Artículo 66. Fabricación a terceros.

1. *Los laboratorios farmacéuticos podrán encomendar a terceros la realización de actividades de fabricación o controles previstos en esta ley para los medicamentos, si se cumplen los requisitos siguientes:*
 - a) *El tercero contratado deberá disponer de la autorización a que se refiere el artículo 63.*
 - b) *La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios deberá autorizar específicamente la fabricación por terceros.*
2. *Excepcionalmente, y cuando así lo requiera la atención a sus pacientes, los servicios de farmacia hospitalaria y oficinas de farmacia podrán encomendar a una entidad legalmente autorizada por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios la realización de alguna fase de la producción de una preparación concreta o de su control analítico.*

TÍTULO VII. Del uso racional de los medicamentos de uso humano.

En este título VII, en el capítulo II y III que compete a la atención primaria y atención hospitalaria y especializada respectivamente, determina que es

competencia de ellos asegurar el control de la fórmula magistral en todos sus aspectos.

CAPITULO II: Del uso racional de los medicamentos en la atención primaria a la salud

Artículo 83. Estructuras de soporte para el uso racional de medicamentos y productos sanitarios en atención primaria.

2. *Para contribuir al uso racional de los medicamentos las unidades o servicios de farmacia de atención primaria realizarán las siguientes funciones:*

- 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 para ser aplicados dentro de los centros de atención primaria y de aquéllos para los que se exija una particular vigilancia, supervisión y control, según se establece en el artículo 103 de la Ley 14/1986, de 25 de abril, General de Sanidad y en las disposiciones reglamentarias que lo desarrollan.*

CAPITULO III: Del uso racional de los medicamentos en la atención hospitalaria especializada

Artículo 84. Estructuras de soporte para el uso racional de los medicamentos en los hospitales.

2. *Para contribuir al uso racional de los medicamentos las unidades o servicios de farmacia hospitalaria realizarán las siguientes funciones:*

- 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, conforme a lo establecido en el artículo 3.6.*

TÍTULO IX. Régimen sancionador

CAPÍTULO I: inspección y medidas cautelares.

En este capítulo I, en el artículo 109, se determina que ante la existencia o posible conjetura de un riesgo para la salud de una fórmula magistral se tramitarán las correspondientes medidas cautelares:

Artículo 109. Medidas cautelares:

1. *En el caso de que exista o se sospeche razonablemente la existencia de un riesgo inminente y grave para la salud, las autoridades sanitarias podrán adoptar las siguientes medidas cautelares en el ámbito de esta ley:*

a) *La puesta en cuarentena, la retirada del mercado y la prohibición de utilización de medicamentos, fórmulas magistrales y preparados oficinales, así como la suspensión de actividades, publicidad y la clausura provisional de establecimientos, centros o servicios.*

La puesta en cuarentena supondrá el bloqueo inmediato en el establecimiento farmacéutico en que se encuentren o al que se destinen, en caso de transporte no concluido, por el tiempo que se determine o hasta nueva orden, a cargo de su responsable.

CAPÍTULO II: Infracciones y sanciones.

En este capítulo II, se recogen la calificación de las diferentes infracciones, pero solo vamos a relacionar las más importantes con relación a la formulación magistral:

Artículo 111. Infracciones en materia de medicamentos

a) *Infracciones leves:*

3.^a *No disponer, los establecimientos obligados a ello, de acceso a la Real Farmacopea Española y al Formulario Nacional.*

5.^a *Realizar publicidad de fórmulas magistrales o de preparados oficinales.*

8.^a *Dispensar medicamentos transcurrido el plazo de validez de la receta.*

b) *Infracciones graves:*

2.^a *Elaborar, fabricar, importar, exportar, dispensar o distribuir medicamentos por personas físicas o jurídicas que no cuenten con la preceptiva autorización.*

5.^a *Prescribir y preparar fórmulas magistrales y preparados oficinales incumpliendo los requisitos legales establecidos.*

15.^a *Negarse a dispensar medicamentos sin causa justificada.*

16.^a *Dispensar medicamentos no sujetos a prescripción médica, cuando ésta resulte obligada.*

19.^a *Incumplir, el personal sanitario, el deber de garantizar la confidencialidad y la intimidad de los pacientes en la tramitación de las recetas y órdenes médicas.*

23.^a *Dispensar o suministrar medicamentos en establecimientos distintos a los autorizados.*

c) *Infracciones muy graves:*

4.^a *Preparar remedios secretos.*

2.2 REAL DECRETO 175/2001, DE 23 DE FEBRERO, POR EL QUE SE APRUEBAN LAS NORMAS DE CORRECTA ELABORACIÓN Y CONTROL DE CALIDAD DE FÓRMULAS MAGISTRALES Y PREPARADOS MEDICINALES (11)

Desarrolla el artículo 35 y 36 de la Ley 25/1990, de 20 de diciembre del medicamento, certificando las normas de correcta elaboración y control de calidad, aplicables con carácter general a las fórmulas magistrales y preparados oficinales.

Con la entrada en vigor de este Real Decreto, corroboramos la importancia que le da la administración sanitaria a la elaboración de fórmulas magistrales y preparados oficinales; la razón por la que concluimos este hecho lo determinamos en el preámbulo del mismo:

La incorporación de nuevas formas galénicas a las ya tradicionales, así como el progresivo empleo de fármacos cada vez más potentes, aconsejan que, no sólo

en el campo de la tecnología farmacéutica industrial, sino también en el más limitado de las preparaciones que se realizan tanto en las oficinas de farmacia como en los servicios farmacéuticos, las Administraciones sanitarias adopten las oportunas medidas para que la actividad profesional relativa a la formulación magistral y las preparaciones oficinales se ajusten, con el necesario rigor, a pautas procedimentales estrictas y fielmente reproducibles. En este sentido, con independencia de que en el Formulario Nacional, a cuya publicación precede la presente norma, se establezcan especiales condiciones para la correcta elaboración y control de determinadas fórmulas magistrales y preparados oficinales y sin perjuicio de que modificaciones legislativas que puedan adoptarse hagan posible una flexibilización en la regulación sobre la materia, el presente Real Decreto viene a desarrollar los artículos 35 y 36 de la Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento, aprobándose mediante el mismo las normas de correcta elaboración y control de calidad aplicables, con carácter general, a las fórmulas magistrales y preparados oficinales.

La finalidad de este Real decreto es asegurar la calidad de la fórmula magistral y preparado oficial, para ello hace imprescindible la aplicación de normas en cada uno de los apartados que confieren para la elaboración de las mismas, los cuáles son:

- ❖ **CAPÍTULO I: Personal.**
- ❖ **CAPÍTULO II: Locales y utillaje.**
- ❖ **CAPÍTULO III: Documentación.**
- ❖ **CAPÍTULO IV: Materias primas y material de acondicionamiento.**
- ❖ **CAPÍTULO V: Elaboración.**
- ❖ **CAPÍTULO VI: Dispensación.**

2.3 LEGISLACIÓN ESPECÍFICA DE LA COMUNIDAD DE CASTILLA Y LEÓN

A nivel autonómico, de la Comunidad Autónoma de Castilla y León, con lo que respecta a la formulación magistral su legislación propia es:

2.3.1 Ley 13/2001 de 20 de diciembre, de ordenación farmacéutica de la comunidad de castilla y león (15).

TÍTULO III. De los establecimientos y servicios de atención farmacéutica en el nivel de atención primaria.

CAPÍTULO I: De la oficina de farmacia.

Sección 1ª Disposiciones generales

En el artículo 12. *Definición y funciones* en el apartado b) señala que la elaboración y dispensación de fórmulas magistrales y preparados oficinales, deben realizarse según las normas de correcta fabricación y de los procedimientos y controles de calidad establecidos.

Sección 5ª Requisitos, obras y modificación del local.

Dentro del artículo 23. *Requisitos de los locales e instalaciones de la oficina de farmacia*, en el apartado c) indica que entre las diferentes zonas que debe disponer una oficina de farmacia se debe incluir un laboratorio para la elaboración de fórmulas magistrales y preparados oficinales.

CAPÍTULO III: De los servicios de farmacia de las estructuras sanitarias de atención primaria.

Artículo 38. Funciones

Los servicios de farmacia de atención primaria desarrollarán, en su ámbito de actuación, las siguientes funciones:

- 1) *La adquisición, custodia, conservación y dispensación de aquellos medicamentos, así como la elaboración de aquellas fórmulas magistrales y preparados oficinales que, siguiendo los controles de calidad que se establezcan, deban ser aplicados en los Centros de Atención Primaria o los que exijan una particular vigilancia, supervisión y control, conforme a lo dispuesto en el artículo 103.1.b) de la Ley 14/1986, de 25 de abril, General de Sanidad. Dicha dispensación se*

realizará por el farmacéutico o bajo su supervisión y responsabilidad, de acuerdo con la prescripción facultativa.

TÍTULO IV: De la atención farmacéutica hospitalaria, sociosanitaria, psiquiátrica y penitenciaria.

CAPÍTULO I: De los servicios de farmacia y depósitos de medicamentos de los centros hospitalarios.

Artículo 44. Funciones de los servicios de farmacia hospitalaria.

Los servicios de farmacia hospitalaria desarrollarán las siguientes funciones:

- d) Elaborar y dispensar fórmulas magistrales o preparados oficinales de acuerdo con las normas de correcta fabricación y los controles de calidad reglamentarios, cuando razones de disponibilidad o eficiencia lo hagan necesario o conveniente.*

TÍTULO VI: De la distribución y dispensación de medicamentos veterinarios.

Artículo 58. Dispensación de medicamentos veterinarios

- 2. Sólo las oficinas de farmacia estarán autorizadas para la dispensación de fórmulas magistrales o preparados oficinales cuyo destino únicamente podrá ser a una explotación ganadera o a los animales que figuren en la prescripción facultativa.*

TÍTULO VII: De la información, promoción y publicidad de los medicamentos

Artículo 60. Información, promoción y publicidad de medicamentos.

- 3. Queda prohibida la publicidad de fórmulas magistrales y preparados oficinales.*

TÍTULO X. Del régimen sancionador

CAPÍTULO II. Infracciones y sanciones.

Artículo 66. Infracciones.

A nivel regional las calificaciones de las infracciones más importantes que pueden acontecer en relación a la formulación magistral son:

Leves:

- c) Realizar publicidad de las fórmulas magistrales o de los preparados oficinales.*
- d) La falta de bibliografía de consulta mínima obligatoria.*

Grave:

- k) La elaboración y dispensación de fórmulas magistrales y preparados oficinales incumpliendo los procedimientos, controles de calidad o requisitos legales establecidos.*

Muy graves:

- d) La preparación o dispensación de remedios secretos.*

2.3.2 Orden SAN/844/2004, de 28 de mayo, por la que se regula la autorización y acreditación para la elaboración de fórmulas magistrales y preparados oficinales en Castilla y León (16).

Establece que todas las oficinas de farmacia y servicios de farmacia están obligados a dispensar fórmulas magistrales y preparados oficinales en las condiciones legalmente establecidas.

A continuación, veremos los artículos que especifican los requisitos que deben cumplir las farmacias o servicios farmacéuticos, según sean elaboradores propios, elaboradores para un tercero o solamente sean dispensadores y no intervengan en la ejecución de la fórmula magistral o preparado oficial, puesto que en este caso apoyándose en *la Ley 24/2011, de Medidas Fiscales, Administrativas y de Orden Social, que modificó los artículos 35 y 36 de la Ley 25/1990, de 20 diciembre, del Medicamento, incluye la posibilidad de que las farmacias o servicios de farmacéuticos que no presenten los medios necesarios, y sin perjuicio a lo indicado en el artículo 76.2 de esta misma Ley, pueden solicitar*

de acuerdo a una prescripción facultativa para un paciente, la realización de una o varias fases de elaboración y/o control de una fórmula magistral o un preparado oficial, a una entidad que este legalmente autorizada para la ejecución de dicha actividad por la Administración sanitaria competente.

Artículo 3. Procedimiento de acreditación para la elaboración de fórmulas magistrales y preparados oficinales para la dispensación en el propio establecimiento:

La documentación que debe entregar la farmacia para la acreditación es:

- ❖ **Presentar Anexo I** (incluido en esta misma orden)

- ❖ **Documentación adjunta:**
 - Plano del local y memoria descriptiva.
 - Relación de equipamiento y utillaje.
 - PNT de atribuciones de personal.
 - Modelo de etiquetado y hoja de información al paciente.

- ❖ **La acreditación tiene un periodo de validez de 5 años.** Dos meses antes de su vencimiento, se solicitará su renovación, indicando la ausencia de cambios con respecto a las condiciones que motivaron la concesión de la acreditación. Anexo II

Artículo 4-Procedimiento de autorización para la elaboración de fórmulas magistrales y preparados oficinales para terceros.

La documentación que debe entregar la farmacia para la autorización para la elaboración de FM a terceros estaría:

- ❖ **Presentar Anexo III** (incluido en esta misma orden)

- ❖ **Documentación adjunta:**
 - Plano del local y memoria descriptiva
 - Relación del equipamiento y utillaje

- Formas farmacéuticas que se van a elaborar o fases de elaboración y control
 - PNT de atribuciones del personal
 - Listado del resto de PNT
 - Modelo de contrato
 - Modelos de registros
 - Modelos de etiquetado
 - Modelo de la hoja de Información al paciente
 - Modelo de contrato
 - Hoja de peticiones
- ❖ **La acreditación tiene un periodo de validez de 5 años.** Dos meses antes de su vencimiento, se solicitará su renovación, indicando la ausencia de cambios con respecto a las condiciones que motivaron la concesión de la acreditación. Anexo IV.

Artículo 5. Dispensación de formas farmacéuticas y preparados oficinales elaborados por terceros

La documentación que debe entregar la farmacia para la dispensación de FM y PO elaborados por terceros sería:

- ❖ **Comunicación a la Dirección General de Salud Pública y Consumo:**
- Nombre y dirección del establecimiento farmacéutico a contratar.
 - Formas farmacéuticas a solicitar.
- ❖ **Documentación a disposición de las autoridades competentes:**
- Contrato con la farmacia elaboradora.
 - Documento que acredite que la farmacia elaboradora esta acreditada para la elaboración para terceros.
 - PNT de petición de la fórmula magistral o preparado oficial.
 - PNT de recepción y control de conformidad.

- PNT de etiquetado.
- PNT de anotación en el libro recetario.
- PNT de dispensación.

Tanto farmacia elaboradora como dispensadora deberán tener un archivo de guías de elaboración, control y registro.

La tramitación de estos procedimientos de autorización se pueden realizar durante todo el año (17).

3 FACTORES QUE DETERMINAN LA NECESIDAD DE LA FORMULACIÓN MAGISTRAL EN EL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO ACTUAL

El nacimiento de la industria farmacéutica dio lugar a la aparición en el mercado de un determinado catálogo de medicamentos, los cuáles; por diversas razones en ocasiones no pueden cubrir las necesidades terapéuticas de diferentes pacientes, dando lugar; a un vacío terapéutico. En este punto interviene la formulación magistral, con cuya actividad se consigue cubrir las carencias que la industria farmacéutica no puede proveer.

Hay que tener en cuenta que todo paciente que lo precise, y tiene derecho a su salud, no puede verse discriminado a nivel farmacoterapéutico, porque la industria farmacéutica no se lo pueda ofrecer.

Así mismo; la formulación magistral, puede ser aplicada en un sinnúmero de situaciones, tales como:

- ❖ **Acotación forma farmacéutica.**
- ❖ **Acotación de dosis.**
- ❖ **Enfermedades raras/medicamentos huérfanos.**
- ❖ **Cambio de formulación galénica por alergia a excipientes.**
- ❖ **Desabastecimiento de medicamentos.**
- ❖ **Nivel hospitalario: Nutrición parenteral, cuidados paliativos, tratamiento del dolor, mezclas endovenosas, citostáticos, ensayo clínico, medicina nuclear.**
- ❖ **Innovaciones terapéuticas.**
- ❖ **Evitar automedicación.**
- ❖ **Medicamentos veterinarios.**

3.1 ACOTACIÓN DE FORMA FARMACÉUTICA

La industria farmacéutica proporciona una limitada variedad de formas farmacéuticas, por lo que en ocasiones no atiende a las necesidades fisiológicas del paciente.

Entre los pacientes que demandan una determinada forma farmacéutica, para la administración de un fármaco, se encuentran, los que padecen problemas de deglución, como pueden ser los pacientes: pediátrico, geriátrico, cirugía maxilofacial y digestiva, neurológica y cuidados paliativos, entre otros, que requieren, una forma farmacéutica fácil de administrar como es la solución o la suspensión, que en muchas ocasiones no se encuentra en la fabricación industrial, ya que principalmente ofrece formas sólidas (18).

Como ejemplo vemos que en la disfagia orofaríngea donde se complica la administración de alimento y se vincula con broncoaspiraciones, también se complica la administración de fármacos vía oral, pudiendo dar lugar a equivocaciones de medicación (19) como puede ser la falta de adhesión o manejo equívoco de la forma farmacéutica (fraccionamiento de comprimidos inadecuado o vaciamiento de cápsulas incorrecto) afectando a la farmacocinética o efectividad del tratamiento entre otros (20–22) lo cuál se podría solucionar utilizando la forma farmacéutica idónea sin necesidad de manipular los fármacos, este es uno de los hechos por los que podemos determinar el valor que tiene la formulación magistral a la hora de optimizar los tratamientos a la necesidades particulares de cada paciente en cuanto a la forma farmacéutica.

3.2 ACOTACIÓN DE DOSIS

Como sucede a nivel de forma farmacéutica, el número de presentaciones en distintas cantidades, que oferta la industria farmacéutica, está limitada, por lo que suele distanciarse, en un amplio margen, de la cantidad necesaria para dosificar adecuadamente a determinados pacientes.

Como consecuencia, de la escasa rentabilidad económica que supone la elaboración de medicamento a bajas cantidades en determinadas ocasiones, la industria farmacéutica no invierte en su producción, afectando principalmente al paciente pediátrico, que es el que demanda estas bajas cantidades, ya que habitualmente la dosificación de estos paciente se realiza en función de su peso (23).

3.3 ENFERMEDADES RARAS/MEDICAMENTOS HUÉRFANOS

La Comisión Europea define enfermedad rara como aquella que afecta a menos de 5 personas cada 10000 es decir 1:2000 personas (24).

Debido a su baja prevalencia la industria farmacéutica no muestra interés en la elaboración de medicamentos para su tratamiento, puesto que su rentabilidad económica no resultaría satisfactoria (25).

3.4 DESABASTECIMIENTO DE MEDICAMENTOS

La legislación actual reconoce *el derecho que tienen los ciudadanos a obtener los medicamentos y producto sanitarios que se consideren necesarios para promover, conservar o restablecer su salud* (26), pero en ocasiones el suministro de estos se ve interrumpido por diversos motivos.

El desabastecimiento afecta directamente a la salud de los pacientes, que padecen una enfermedad, que solamente puede ser tratada con un medicamento en concreto, exclusivo en el mercado y al no hallarse otra alternativa terapéutica (27), en estas circunstancias el médico se ve obligado a tomar decisiones difíciles; utilizando alternativas menos apropiadas, con menos experiencia de uso etc.(28–30). Los factores que dan lugar al desabastecimiento de medicamentos se vinculan entre otros con problemas en el proceso de fabricación, distribución y económicos.

La formulación magistral, siempre y cuando se pueda, sirve para atenuar los problemas que desencadena la falta de suministro de medicamentos.

3.5 CAMBIO DE FORMULACIÓN GALENICA POR ALERGIA A EXCIPIENTES

Cuando un paciente tiene que ser tratado con un fármaco, pero la industria farmacéutica lo formula con uno o varios excipientes para los que es alérgico, no podría ser tratado con el mismo, pero gracias a la formulación magistral este podrá ser formulado con la ausencia de el/los alérgenos al paciente, pudiendo seguir así su tratamiento idóneo.

La declaración obligatoria de los excipientes en los fármacos es de gran importancia; con el objetivo, de asegurar una completa información, sobre los excipientes de medicamentos de uso humano, la Comunidad Europea promulgó una Directriz de julio de 2003 rectificada por la Directiva 2004/27 CE del Parlamento Europeo y del Consejo 31 de marzo 2004. Los excipientes fueron comunicados a través del anexo de la Circular 2/2008 de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (31).

Según lo dispuesto en el Anexo I del Real Decreto 1345/2007, los excipientes utilizados pueden ser (32):

- ❖ Colorantes, conservantes, coadyuvantes, estabilizantes, espesantes, emulsionantes, saborizantes, sustancias aromáticas o sustancias similares.
- ❖ Componentes de recubrimiento externo de los medicamentos destinados a ser ingeridos por el paciente o administrados de cualquier otra forma (cápsulas, cápsulas de gelatina, cápsulas rectales, etc.).
- ❖ Mezclas de excipientes, como los utilizados en la compresión directa o en el recubrimiento o en el pulido de las formas farmacéuticas orales.
- ❖ Reguladores de Ph.
- ❖ Componentes de tintas utilizadas para marcar las formas farmacéuticas orales
- ❖ Diluyentes presentes, por ejemplo, en extractos de plantas o en concentrados de vitaminas.
- ❖ Componentes presentes en la mezcla de compuestos químicamente relacionados (por ejemplo; conservantes).

En la tabla 1 se detallan los excipientes de declaración obligatoria de administración por vía oral incluidos en el Anexo de la Circular 2/2008. (32)

Tabla 1. Excipientes de declaración obligatoria por vía oral (32).

EXCIPIENTES DE DECLARACIÓN OBLIGATORIA POR VÍA ORAL	
Aceite de cacahuete (aceite de arachis)	Glucosa
Aceite de soja (y soja hidrogenado)	Gluten
Aceite de ricino (y derivados)	Lactitol (E-966)
Aceite de sésamo	Lactosa
Almidón de arroz, maíz, patata y sus derivados	Látex (de caucho natural) (Referente al envase primario)
Almidón de trigo , avena, cebada, centeno o triticale y sus derivados	Maltitol (E-965)
	Maltitol líquido (E-965)
	Isomaltitol (E-953)
Aspartamo (E-951)	Manitol (E-421)
Azúcar invertido	Parahidroxibenzoatos y sus ésteres
Colorantes azoicos: - Tartrazina (E-102) - Amarillo anaranjado (E-110) - Azorubina (E-123) - Rojo cochillina (E-124) - Negro brillante (E-151)	Potasio
Etanol	Propilenglicol, sus ésteres y sus sales
Fenilalanina	Sacarosa
Formaldehido (E-240)	Sodio
Fructosa	Sorbitol (E-420)
Galactosa	Sulfitos, bisulfitos y metabisulfitos
Glicerol (E-422)	Xilitol (E-967)

3.6 NIVEL HOSPITALARIO.

La formulación magistral, atiende un porcentaje importante de los pacientes hospitalizados, que demandan necesidades terapéuticas que no son cubiertas por los preparados comerciales.

3.6.1 Nutrición parenteral

Mediante la elaboración de formulación magistral de nutrición parenteral se aporta los nutrientes necesarios para el paciente por vía extradigestiva (33) se aplica en los siguientes casos (34):

- ❖ Enfermos postoperados de cirugía mayor.
- ❖ Enfermos con complicaciones en el postoperatorio: íleo paralítico, peritonitis, etc.
- ❖ Reposo del tubo digestivo: pancreatitis aguda, enfermedad intestinales e inflamatorias, Enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa.
- ❖ Coadyuvante en la quimioterapia y radioterapia.
- ❖ Obstrucción del aparato digestivo.
- ❖ Hipoalbuminemia o desnutrición tipo kwashiorkor grave.
- ❖ Síndrome de malabsorción e intestino corto
- ❖ Miscelánea: politraumatismos y quemados.

3.6.2 Cuidados paliativos

La OMS indica que *“Los cuidados paliativos son un enfoque que mejora la calidad de vida de los pacientes y sus familias que enfrentan el problema asociado con enfermedades potencialmente mortales, mediante la prevención y alivio del sufrimiento mediante identificación temprana y evaluación y tratamiento impecables del dolor y otros problemas físicos, psicosocial y espiritual”* (35).

En determinadas circunstancias es indispensable incluir la actividad de la formulación magistral por la cuál se elaboran medicamentos individualizados que permiten al paciente llegar a su fin sin dolor y en un mayor estado de bienestar; frecuentemente padecen disfagia y presentan una masa muscular baja por lo que hace necesario adaptar los medicamentos a sus necesidades para ser administrados por inhalación oral, por vía nasal, tópica, transdérmica o rectal además de obtener las dosis necesarias para poder aliviar su padecimiento (36).

3.6.3 Tratamiento del dolor

La formulación magistral es una buena alternativa para tratar los síntomas de los pacientes que padecen dolor crónico, de forma segura y eficaz; por otra parte, se trata de una elección costo-efectiva, que cuando sea posible, se tiene que considerar dentro de los protocolos de tratamiento, como una alternativa de interés, antes de aplicar otros cuadros terapéuticos más invasivos y con mayor repercusión económica (37).

3.6.4 Mezclas endovenosas

La mayoría de los medicamentos endovenosos que se utilizan en hospitales y clínicas son fórmulas magistrales, mediante este método se elude al paciente de inyecciones o administración múltiple ahorrando por otro lado en el tiempo de los profesionales sanitarios (8).

3.6.5 Citostáticos

Son mezclas citotóxicas, elaboradas en el servicio de farmacia, que intervienen modificando la capacidad de división celular. Normalmente los tumores que tienen mayor división de crecimiento tienen una respuesta más favorable al tratamiento farmacológico. Debido a su actividad cancerígena, mutagénica y teratogénica, deben de ser manejados con precaución, siguiendo los protocolos, desde el momento de recepción, hasta el momento de la eliminación de residuos. Aun así, son medicamentos con importancia relevante ya que han mejorado enormemente la esperanza y calidad de vida de los pacientes con cáncer (38).

3.6.6 Ensayo clínico

En el apartado de legislación vimos la definición que el Real Decreto legislativo 1/2015 de 24 de julio hace de los ensayos clínicos (10):

La formulación magistral es necesaria en este caso, puesto que, en la mayoría de las ocasiones no se utilizan medicamentos elaborados industrialmente, ya que aún no están autorizados.

3.6.7 Medicina nuclear

Los radiofármacos, son una herramienta fundamental en la medicina nuclear, se utilizan con fines diagnósticos y terapéuticos, están formados por dos partes un ligando, que tiene conexión biológica por un órgano o sistema de órganos, y un radionucleótido, que es el encargado de la transmisión de la radiación (39), en la mayor parte los casos es necesaria la elaboración de forma extemporánea, siguiendo las Norma de Buena Práctica Radiofarmacéutica y Protección Radiológica, con la finalidad de garantizar, la calidad y dosis prescrita del elaborado radiofarmacéutico, hasta su administración al paciente (40).

3.7 INNOVACIONES TERAPÉUTICAS

El personal sanitario facultativo, pone en ejercicio todos sus conocimientos a la hora de prescribir un tratamiento farmacológico, gracias a la velocidad con la que avanzan los descubrimientos científicos, en muchas ocasiones estos se difunden antes de ser reconocidos técnicamente por las agencias correspondientes.

Las prescripciones fuera de ficha técnica se conocen como “off-label”, en ciertas ocasiones, como puede ocurrir, en el caso de la prescripción pediátrica, requieren ajuste de dosis y forma farmacéutica que, al no hallarse en el mercado, hace necesario su formulación. Esta actividad estaba respaldada por el Real Decreto 1015/2009 de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales (41).

3.8 EVITAR LA AUTOMEDICACIÓN

Este es un punto a destacar, ya que es la única forma de dosificar la cantidad exacta, para el tratamiento farmacológico completo, evitando que queden restos en los hogares, pudiendo dar lugar a una automedicación cuándo no sea necesaria.

3.9 MEDICAMENTOS VETERINARIOS

La convivencia creciente de las mascotas con el ser humano no solo ha hecho imprescindible que la profesión veterinaria salvaguarde la salud de la población previniendo las zoonosis, sino que también ha tenido que velar por la salud y el bienestar de las mascotas, habiendo avanzado en los últimos años de manera excepcional, actualmente esta mayor preocupación por los cuidados y calidad de vida de las mascotas, produciéndose un aumento de la esperanza de vida e incremento de diferentes especies animales que se domestican, ha dado lugar a la aparición de muchas patologías que anteriormente no existían o no se trataban, junto al gran rango de pesos que puede haber entre las mismas especies (p.e un gran danés puede pesar 100 kg y un chihuahua 1Kg). El profesional veterinario se ve en el deber de atender necesidades terapéuticas que no están completamente cubiertas por la industria farmacéutica, como consecuencia de las obligaciones legales y económicas, éste ha tenido que contar con la colaboración del farmacéutico para diseñar estrategias de tratamiento. Así la formulación magistral, ha cobrado un protagonismo creciente en la salud animal (42).

4 FORMAS FARMACÉUTICAS VIA ORAL HABITUALES EN FORMULACIÓN MAGISTRAL

4.1 FORMULAS ORALES LÍQUIDAS: SOLUCIÓN Y SUSPENSIÓN

La Real Farmacopea Española define como fórmulas líquidas orales; soluciones, emulsiones y suspensiones, que contienen uno o más principios activos en un vehículo conveniente (43).

Habitualmente las preparaciones que se elabora son (44):

- ❖ **Solución:** Mezcla, química y físicamente homogénea, de dos o más sustancias.

Tabla 2. Fórmula patrón soluciones (44)

SOLUCIONES	
PRINCIPIO ACTIVO	X %
SOLVENTE	c.s

- ❖ **Suspensión:** Sistema disperso heterogéneo constituido por partículas de un sólido insoluble (fase dispersa) de tamaño de partícula mayor de 0,1 mm, dispersadas en un líquido (medio dispersante).

Tabla 3. Fórmula patrón suspensiones (44).

SUSPENSIONES	
PRINCIPIO ACTIVO	X %
HUMECTANTE	c.s
VISCOSIZANTE (si procede)	c.s
AGENTE FLOCULANTE (si procede)	c.s
MEDIO DISPERSANTE (Agua purificante, etc.)	c.s

- ❖ **Jarabe:** preparación acuosa de uso oral caracterizada por un sabor dulce y consistencia viscosa. Puede contener sacarosa a una

concentración de al menos 45 % m/m. Su sabor dulce se puede obtener también utilizando otros polioles o agentes edulcorantes. Los jarabes contienen normalmente otros agentes aromatizantes o saporíferos. Cada dosis de un envase multidosis se administra por medio de un dispositivo apropiado que permita medir el volumen prescrito (44).

Tabla 4. Fórmula patrón jarabe (44).

JARABE	
PRINCIPIO ACTIVO	X %
SACAROSA	45-65 %
AGUA PURIFICADA	c.s.

Para poder elaborar el medicamento, a parte del principio activo, es necesario incorporar excipientes; que se adecuen para facilitar la administración de la dosis apropiada, colaboren en modificar las características organolépticas del fármaco y mejoren la biodisponibilidad de la FM o del medicamento (45).

4.1.1 Ventajas

Las ventajas son (46):

- ❖ Permite adaptar mejor la posología a la prescripción médica.
- ❖ Bien toleradas por pacientes con problemas de deglución (paciente pediátrico, geriátrico o con alguna patología como puede ser la enfermedad del Parkinson, tumor orofaríngeo, etc.)

4.1.2 Inconvenientes

Los inconvenientes son (46):

- ❖ Menor periodo de caducidad y estabilidad física y química.
- ❖ Problemas de inestabilidad e incompatibilidad con vehículos.
- ❖ Puede producirse contaminación microbiológica.
- ❖ Dificultad para enmascarar sabor y color.

- ❖ Complejo almacenamiento, principalmente si necesita conservación en nevera.

4.1.3 Excipientes

Las formulaciones orales líquidas, no se formulan solo con un principio activo y un vehículo, la mayor parte de ellas necesitan la incorporación de coadyuvantes para poder cubrir los siguientes objetivos (47):

- ❖ Compatibilidad con el medio fisiológico.
- ❖ Solubilizar el fármaco.
- ❖ Mantener la estabilidad física y química de los componentes.
- ❖ Evitar el crecimiento de microorganismos.
- ❖ Enmascarar el olor, aroma y sabor para conseguir la aceptación del paciente.

Dentro de estos excipientes que contribuyen en la elaboración de la fórmula magistral los más destacados se pueden clasificar como:

4.1.3.1 Disolventes y cosolventes

Tanto en la forma farmacéutica solución como en suspensión los disolventes son los componentes que se presentan de forma mayoritaria (48).

4.1.3.1.1 Disolvente

- ❖ **Agua:** Es el vehículo mayormente empleado en esta clase de formulación, debido a su compatibilidad fisiológica, carecer de toxicidad, estar bien aceptada por el paciente y por ser un gran disolvente para un amplio número de sustancias (47).

A pesar de las características beneficiosas del uso del agua como disolvente, también presenta algunos inconvenientes; mayor predisposición al crecimiento microbiano y la insolubilidad de principios activos más o menos lipófilos. En referencia a esta última anotación, la solución oral sería posible elaborar empleando cosolvente (49).

4.1.3.1.2 Cosolvente

- ❖ **Etanol 96 °:** Se utiliza con asiduidad como conservante y cosolvente en fórmulas líquidas. Su uso conlleva el problema de intoxicación en pacientes pediátricos. La Academia Americana de Pediatría determina como concentración plasmática máxima de etanol para estos pacientes: 25mg/ 100 ml (50). Para determinar el valor de la concentración plasmática se plantea la siguiente fórmula (51):

$$C. \text{ plasma} = \frac{\text{vol fármaco} \times \% (v/v) \text{ alcohol en el fármaco} \times 0,79}{0,6 \times \text{peso del paciente en kg}}$$

C. plasma =concentración plasmática de etanol (mg/100 mL)
0,79 = densidad específica del etanol
0,6 = volumen de distribución del etanol

Dicha academia, determina que:

- Los preparados para niños menores de 6 años no contengan alcohol.
- Los preparados para niños entre 6 y 12 años no sobrepasen el 5 % (v/v).
- El 10 % (v/v) en el caso de niños mayores de 12 años.

Su consumo en exceso produce reacciones adversas importantes como; letargia, amnesia, hipotermia, hipoglucemia, estupor, coma, depresión respiratoria y/o cardiovascular, miocardiopatía, hipertensión (52).

- ❖ **Propilenglicol:** Se comporta como buen vehículo para fórmulas que contenga fármacos muy poco solubles en agua o inestables en soluciones acuosas, como las vitaminas A y D, antihistamínicos, sulfamidas, etc (53).

Los pacientes menores de 4 años poseen una actividad reducida de la enzima alcohol deshidrogenasa, por ello da lugar a una acumulación en el organismo, hecho por el cuál no se debe añadir a formulaciones

destinadas a niños menores de 4 años, la dosis máxima indicada para el resto de pacientes es de 25 mg/kg peso corporal (54).

La toxicidad sistémica del propilenglicol por vía oral es baja, excepto si se administran dosis elevadas, o se administra a neonatos o pacientes con insuficiencia renal. En estos casos las reacciones adversas que se producen son depresión del sistema nervioso central, disfunción hepática o renal, hemólisis intravascular, coma, arritmias y parada cardiorrespiratoria, principalmente en neonatos y pacientes con insuficiencia renal se ha observado hiperosmolaridad y acidosis láctica (52).

- ❖ **Polietilenglicol:** Aumenta la solubilidad en agua de fármacos poco solubles, también sirve para adecuar la consistencia o viscosidad de otros vehículos suspendidos (55).

Los polietilenglicoles presentan una toxicidad relativamente baja (52), puesto que muestra una baja biodisponibilidad oral y se excreta prácticamente en su totalidad inalterado por vía renal. La dosis máxima diaria recomendada es de 10 mg/kg peso corporal (54), su uso oral en grandes cantidades puede producir un efecto laxante (55) y nefrotoxicidad (56).

- ❖ **Glicerol:** Se utiliza para mejorar la solubilidad de numerosos principios activos. Posee un sabor dulce, alta densidad y viscosidad que favorece la mejora de las características organolépticas (47).

Si se superan la dosis diaria de 1-1,5 g/kg de peso corporal puede dar lugar a reacciones adversas importantes como: náuseas, vómitos, dolor de cabeza (54).

En la tabla 5 podemos observar de forma esquematizada las características de los cosolventes empleados en la elaboración de FM líquidas.

Tabla 5. Excipientes con acción cosolvente

CONSOLVENTE	DOSIS MÁXIMA	EFECTOS ADVERSOS	CONTRAINDICACIÓN POR EDAD
ETANOL 96°	25 mg/100 ml Concentración plasmática	Deprime la acción bulbar, letargia, amnesia, hipotermia, hipoglucemia, estupor, depresión respiratoria, miocardiopatía, hipotensión, hipertensión y síncope cardiovascular	< 6 años
PROPILENGLICOL	25 mg/kg	Depresión SNC, disfunción hepática o renal, hemólisis intravascular, apoplejía, coma, arritmias, parada cardiorrespiratoria e hiperosmolaridad	< 4 años
POLIETILENGLICOL	10 mg/kg	Laxante	...
GLICEROL	1-1,5 g/kg	Nauseas, vómitos, dolor de cabeza	...

4.1.3.2 Edulcorantes

En este tipo de formulaciones al incorporar un edulcorante, aparte de la corrección del sabor, dotando de un sabor dulce, también presentan actividad viscosizante y conservante (48).

- ❖ **Sacarosa:** Carece de olor, presenta sabor dulce y alta solubilidad en agua.

Dentro de la formulación magistral de jarabes es el componente mayormente empleado (57).

A nivel del intestino delgado se hidroliza a fructosa y glucosa, por lo cual está contraindicado su uso en fórmulas destinadas a pacientes con

síndrome de malabsorción de glucosa-galactosa, intolerancia a la fructosa o deficiencia de la enzima sacarosa-isomaltosa y debe usarse con precaución en diabéticos. El consumo de la sacarosa incrementa la probabilidad de padecer caries dental (58).

- ❖ **Fructosa:** Posee mayor poder edulcorante que la sacarosa y el sorbitol. Presenta mayor solubilidad en agua que la sacarosa, pero a diferencia de ella no incrementa directamente la viscosidad de las soluciones (59).

Se utiliza en la formulación de comprimidos, jarabes y soluciones, con finalidad edulcorante y saborizante. La administración de dosis altas pueden dar lugar a flatulencia, dolor abdominal, diarrea (59) y caries dental (60).

Está contraindicado en anuria, enfermedad de Addison e intolerancia hereditaria a la fructosa (59).

- ❖ **Sorbitol:** Es un alcohol polihídrico, que, en comparación con la sacarosa, tiene la mitad de potencia endulzante, se absorbe escasamente desde el tracto gastrointestinal tras su administración oral o rectal. Se metaboliza en el hígado a fructosa y glucosa. Se utiliza como edulcorante inerte en formulaciones “sin azúcar”, y en proporciones acotadas en elaboraciones para diabéticos, puesto que casi no produce un incremento de la glucemia en el organismo y posee aproximadamente el mismo poder energético que la glucosa.

Una administración elevada de sorbitol por vía oral puede producir; diarrea, flatulencia y distensión abdominal. En paciente con insuficiencia renal o hepática debe administrarse con precaución (61), tampoco debe emplearse en pacientes con intolerancia a la fructosa (62).

- ❖ **Aspartamo:** Su actividad endulzante es elevada, alrededor de 180 a 200 veces más dulce que la sacarosa, siendo su poder energético en torno a 4 Kcal. En presencia de humedad se hidroliza a

aspartilfenilalanina y un derivado dicetopiperazínico, dando lugar a una disminución del poder endulzante.

No hay certeza de que la utilización del aspartamo de lugar a reacciones adversas graves para la salud, pero existen personas que muestran una especial sensibilidad hacia este producto. En determinadas ocasiones han ocasionado; dolores de cabeza, alteraciones neuropsiquiátricas o del comportamiento, crisis convulsivas, síntomas gastrointestinales, hipersensibilidad o síntomas dermatológicos (63). Su dosis máxima es de 40 mg/kg (46).

Un excesivo uso del aspartamo debe ser evitado en pacientes con fenilcetonuria, puesto que da lugar a un incremento de la concentración de fenilalanina en el plasma (63).

- ❖ **Sacarina:** Es un agente edulcorante potente, una solución diluida tiene 300-600 veces el poder endulzante de la sacarosa.

Su utilización vía oral abarca, formulaciones farmacéuticas y como sustituto del azúcar en preparados para diabéticos, alimentos y bebidas.

Es inusual las reacciones adversas, pero se ha observado reacciones de hipersensibilidad y fotosensibilidad (64).

- ❖ **Glucosa:** La glucosa es un carbohidrato monosacárido que es absorbido rápidamente en el tubo digestivo. Todas las células del organismo pueden metabolizar glucosa y es la principal fuente de energía en el metabolismo celular (65). Su consumo en exceso puede producir caries dental.(60) Su uso está contraindicado en pacientes con intolerancia a carbohidratos, en casos de anuria, hemorragia intracraneal o intraespinal, deshidratación hipotónica, hiperhidratación, edema generalizado y desequilibrio hidroelectrolítico. Debe utilizarse con precaución en pacientes diabéticos, enfermedad de Adisson no tratadas, delirium tremens, alcoholismo severo o sospecha de encefalopatía de Wernicke (66).

En la tabla 6 podemos observar el pH óptimo para cada uno de los edulcorantes empleados en la elaboración de FM líquidas:

Tabla 6. pH óptimo de los excipientes con acción edulcorante (46).

EDULCORANTE	pH ÓPTIMO
SACAROSA	8-8,5
FRUCTOSA	5,3
SORBITOL	4-7
ASPARTANO	4,5-6
SACARINA	2
GLUCOSA	3,5- 5,5

4.1.3.3 Saborizante-Aromatizantes

Los saborizantes permiten mejorar suavemente el sabor de las fórmulas magistrales. El principal problema que presentan cuando se quieren añadir a una fórmula magistral es que normalmente tienen una composición compleja y poco conocida (no es raro que entre sus componentes haya más de 30 entidades químicas) lo que da lugar a peligros importantes para pacientes; alérgicos, intolerantes, diabéticos, etc. Entre los saborizantes más utilizados se encuentran: fresa, cereza, naranja y plátano (67).

Dependiendo del sabor que se quiera enmascarar, los saporíferos los podemos dividir en 4 categorías (68):

- ❖ **Sabor salado:** el jarabe de canela es el vehículo preferible para cloruro de amonio y para otros fármacos salados como salicilato de sodio y citrato amónico férrico. De forma descendente los saborizantes para enmascarar el sabor salado pueden ser: jarabe de naranja, jarabe de ácido cítrico, jarabe de guinda, jarabe de cacao, jarabe de guinda silvestre, jarabe de frambuesa, elixir de regaliz, elixir aromático y jarabe de regaliz.

- ❖ **Sabor amargo:** el jarabe de cacao es de los mejores saborizantes para enmascarar el sabor amargo del bisulfato de quinina, consecutivamente por clasificación descendiente de uso: jarabe de frambuesa, jarabe de cacao, jarabe de guinda, jarabe de canela, jarabe de zarzaparrilla compuesto, jarabe de ácido cítrico, jarabe de regaliz, elixir aromático, jarabe de naranja y jarabe de guinda silvestre.
- ❖ **Sabor acre o ácido:** Para disimular el sabor ácido de las sustancias ácidas como el ácido clorhídrico ha sido bastante eficaz el jarabe de frambuesa y otras frutas. En cambio, para disimular el sabor acre como la pimienta roja han resultado mejor el jarabe de acacia y otros vehículos mucilaginosos ya que predisponen a crear una cubierta protectora coloidal encima de las papilas gustativas de la lengua.
- ❖ **Sabor oleoso:** Emulsionando el aceite de ricino con jarabe de zarzaparrilla compuesto o jarabe aromático de ruibarbo se puede volver admisible. El aceite de hígado de bacalao se enmascara perfectamente con esencia de gaulteria o de menta. Igualmente son apropiado el de limón, naranja y anís o combinaciones de ellos.

4.1.3.4 Colorantes

Se usan para mejorar la apariencia de un compuesto y eludir equivocaciones mientras se fabrica o se administra. Químicamente respecto a su origen son unos agentes muy heterogéneos (69).

Su elección está coordinada con el saborizante usado. Deben ser solubles en agua, no reactivos con los componentes del jarabe, estables a pH del mismo y a la luz que se predice que va a resistir la fórmula mientras esté almacenada (47).

Aunque los pacientes pediátricos normalmente prefieren colores fuertes y la lista confeccionada por la Food and Drug Administration (FDA) tiene más de 100 colorantes, la Agencia Europea del Medicamento (EMA) recomienda no incorporarlos a formulaciones pediátricas, ya que el mayor peligro está relacionado con productos de origen natural en los cuales los procedimientos de

extracción pueden dejar trazas de proteínas, que son las culpables primordiales de las reacciones de hipersensibilidad y otros efectos adversos (67).

4.1.3.5 Conservantes:

Los conservantes se incorporan a las formulaciones para impedir el deterioro de las mismas por oxidación (antioxidante) o para destruir o inhibir el crecimiento de microorganismos (conservante antimicrobiano) (52).

- ❖ **Ácido benzoico:** Posee propiedades antibacterianas y antifúngicas, se le da uso como conservante en elaboraciones farmacéuticas y cosméticas. Interviene sobre las membranas de los microorganismos, e igualmente compite con las coenzimas. Presenta su máxima acción a pH = 2,5-4,5. En formulaciones orales se utiliza al 0,01-0,15 %. Puede ocasionar irritación gástrica tras su administración oral (70). Su dosis máxima diaria considerada segura es de 5 mg/kg/día (71).
- ❖ **Benzoato sódico:** Posee propiedades antibacterianas y antifúngicas, se le da uso como conservantes en elaboraciones farmacéuticas y cosméticas. Tras su administración oral, es absorbido desde el tracto gastrointestinal y se conjuga con la glicina en el hígado para elaborar el ácido hipúrico, que es excretado por la orina. La acción antimicrobiana, es esencialmente debido al ácido benzoico sin disociar, por lo cual es pH dependiente, inactivándose a niveles de pH > 5. Puede ocasionar irritación gástrica tras su administración oral (72).

Como conservante en jarabes se utiliza a concentraciones bajas 0,03-0,08 %. Su dosis máxima diaria considerada segura es 5 mg/kg/día (71).

- ❖ **Metilparaben (Nipagín®) y propilpabaraben (Nipasol®):** El **Nipagín®** presenta mayor actividad frente a bacterias Gram + que, frente a hongos y levaduras, en cambio el **Nipasol®** posee la misma actividad frente a todos ellos. Entre pH 4-8 posee una estabilidad buena. La mezcla de ambos presenta buena sinergia. Cuando el

fármaco que se va a formular no puede ser calentado porque es termolábil hay que usar la sal sódica, que es soluble en agua (73–75)

Tras su administración oral se han observado reacciones de hipersensibilidad, aunque el porcentaje es bajo (76).

Como conservante en jarabes el **Nipagin®** se utiliza a la dosis de 0,015 %-0,2 % mientras que el **Nipasol®** su porcentaje es 0,01 % -0,02 %, siendo considerada la dosis segura de 10 mg/kg/día (71).

- ❖ **Ácido ascórbico:** La eficacia como conservante es útil hasta un pH 6 como máximo, siendo mayor poder cuanto menor sea el pH (77) Dosis superiores a 25 mg/kg peso corporal han causado reacciones adversas (54); pudiendo dar lugar a diarreas, calambres abdominales, precipitación de ataques agudos de gota y de nefrolitiasis por urato, oxalatos o cistina al acidificar la orina (76).

En la tabla 7 podemos observar la dosis máxima segura de estos conservantes empleados en la elaboración de FM líquidas:

Tabla 7. Dosis máxima segura de los excipientes con acción conservante.

CONSERVANTE	DOSIS MÁXIMA SEGURA mg/kg/día
Ácido Benzoico	5
Benzoato Sódico	5
Nipagin®/ Nipasol®	10
Ácido Ascórbico	25

4.1.3.6 Agentes suspensores y viscosizantes

- ❖ **Jarabe simple:** Se trata de un preparado acuoso de azúcar cuya concentración se aproxima a la saturación. Frecuentemente, el azúcar utilizado para su formulación es la sacarosa (48). Por lo que está contraindicado en personas con el síndrome de malabsorción de glucosa-galactosa, intolerancia a la fructosa o insuficiencia del enzima

sacarosa-isomaltosa. Se debe utilizar con precaución en pacientes con diabetes mellitus (78).

Este tipo de excipiente mejora la palatabilidad, aumenta la viscosidad de las formulaciones líquidas y presenta actividad conservante. La actividad conservadora se debe a su alta concentración a saturación, que actúa como deshidratante para los microorganismos, impidiendo su proliferación. Su consumo en exceso puede producir caries (47,57)

- ❖ **Goma xantan:** Se trata de un agente estabilizantes, suspensor y viscosizante. Su rango de pH donde presenta estabilidad se encuentra entre 3 y 12 y temperatura entre 10 y 60 °C.

Se utiliza tanto en preparaciones orales como en tópicas. Se considera que no es tóxico ni irritante a las dosis habitualmente empleadas. La OMS determina una dosis máxima diaria de 10 mg/kg peso corporal (54).

- ❖ **Derivados de la celulosa:** Se utilizan cuando los principios activos son insolubles en agua, inestables en disolución o de sabor desagradable, ejerciendo una actividad como agentes suspensores y viscosizantes. Se hinchan en contacto con el agua produciendo soluciones coloidales de consistencia viscosa (79).
 - **Metilcelulosa 1500:** Es la más utilizada en las formulaciones pediátricas a concentraciones del 1 %. Presentando un pH entre 5,5 y 8. Sus dispersiones son sencillas de preparar, elevada estabilidad y compatibles con una gran parte de los excipientes usuales en las formulaciones líquidas, pero las altas concentraciones de electrolitos pueden producir su precipitación y por consiguiente la inestabilidad física de los sistemas. Su pH de máxima estabilidad se encuentra entre 2 y 12. El consumo en exceso puede aumentar la flatulencia y la distensión abdominal, existiendo riesgo de obstrucción intestinal (52,80)

La utilización en los alimentos de este compuesto no se considera un riesgo para la salud, por lo que la OMS no ha establecido una ingesta diaria admisible (54).

- **Hidroxipropilmetilcelulosa:** Se usa en la formulación de preparados orales, tópicos y oftalmológicos, posee propiedades y utilidad semejantes a las de la metilcelulosa, no obstante, sus mucílagos poseen una claridad superior y menor cantidad de fibras no dispersables, por lo que es de elección en las preparaciones oftalmológicas.

Presenta una estabilidad entre un pH 3 y 11. En preparados orales se utiliza al 1 % presentando un pH entre 5,5 y 8. No se ha establecido una dosis máxima de ingesta diaria al igual que la metilcelulosa, pero su consumo en exceso puede producir efectos laxantes (52,54,81).

- **Carboximetilcelulosa sódica:** Suele utilizarse como sal sódica en preparados orales a concentraciones entre 1-2 %, presentando una alta capacidad viscosizante y un pH entre 6 y 8.

Presenta una toxicidad y capacidad irritante muy bajas, pero no se aconsejan dosis superiores a 4-10 g por que produce un efecto laxante. A pH por debajo de 2 el coloide puede precipitar de la solución al igual que si se añade etanol. A un pH superior a 10 la viscosidad se reduce velozmente, por lo que se considera estable entre un pH entre 4 y 10. No debe ser administrado a pacientes con obstrucción intestinal o situaciones que lo desencadenen (52,54,82).

En la tabla 8 se muestra el pH de una solución al 1 %, puesto que su utilización es la más habitual, y el rango de pH en los que son estables los derivados de celulosa.

Tabla 8. pH de una solución al 1 % y rango de pH en los que son estables los derivados de celulosa.

DERIVADO DE CELULOSA	pH SOLUCIÓN 1 %	RANGO pH que resiste la solución
METILCELULOSA	5,5-8	2-12
CARBOXIMETILCELULOSA SÓDICA	6-8	4-10
HIDROXIPROPILMETILCELULOSA	5-7	3-11

Dependiendo del pH de máxima estabilidad del principio activo, se elige el viscosizante más idóneo.

4.2 FORMA FARMACÉUTICA SÓLIDA:

4.2.1 Cápsulas duras

Las cápsulas duras están formadas por dos partes cilíndricas, en las cuales uno de sus bordes es redondeado y cerrado y el otro es abierto, una parte tiene mayor longitud (receptáculo o cuerpo) cuya finalidad es contener los componentes de relleno, en cambio la otra parte es más corta y de mayor diámetro (tapa o cabeza) actuando como cierre de la cápsula (83).

Uno de los principales constituyentes de las cápsulas es la gelatina, producto de procedencia natural, aunque en el mercado también encontremos cápsulas duras de hipromelosa o HPMC (Vcaps®, Vcaps® plus, Quali-V®) e igualmente se han utilizado cápsulas de polisacáridos como almidón hidroxiprolilado o carragenina iota, pero actualmente la gelatina es la más utilizada debido a las siguientes características que posee (83,84):

- ❖ Es un producto no tóxico, utilizado en la industria alimentaria.
- ❖ Su solubilidad en los fluidos biológicos a temperatura corporal es idónea.
- ❖ Es un elemento filmógeno óptimo, capaz de conformar películas desde 0,1 mm de grosor.

- ❖ Cuando se disuelve en agua o en la combinación agua-glicerol, se observa un cambio reversible de sol a gel, a temperatura levente superior a la temperatura ambiente, lo que posibilita la constitución de películas de gelatina, mientras que otros agentes filmógenos de utilidad farmacéutica necesitan para que se ejecute el cambio de estado la existencia de solventes orgánicos y altas temperaturas.

La gelatina no se halla directamente en la naturaleza, su producción se realiza por hidrolisis del colágeno componente proteico elemental de los tejidos conectivos, obteniéndose de los huesos, pieles, tendones y cartílagos de los animales.

La gelatina que se utilice en la elaboración de las cápsulas tiene que disponer de una alta pureza y satisfacer las especificaciones recopiladas en las correspondientes farmacopeas (84):

Generalmente las cápsulas están diseñadas para que el cierre se produzca por simple ajuste de la tapa sobre el cuerpo, puede producirse una apertura de la misma, por lo cual han surgido ciertos sistemas de cierre que aseguran que no se produzca pérdida de contenido. Uno de los sistemas de sellado consiste en la colocación de un precinto o gota de gelatina en la zona de contacto entre el cuerpo y la tapa (banding), este es un proceso lento, difícil y costoso por lo que han surgido sistema de autobloqueo, de los cuales los más característicos son los sistemas:

- ❖ **Lok-cap® y Posilok®**
- ❖ **Snap-Fit® y Coni-Snap®**
- ❖ **Star-Lock® y Lox-It®**

Muestran hendiduras y protuberancias complementarias en la partes de contacto entre el cuerpo y la tapa (48,85).

En la figura 1 se muestran dos ejemplos de los sistemas más habitualmente utilizados.

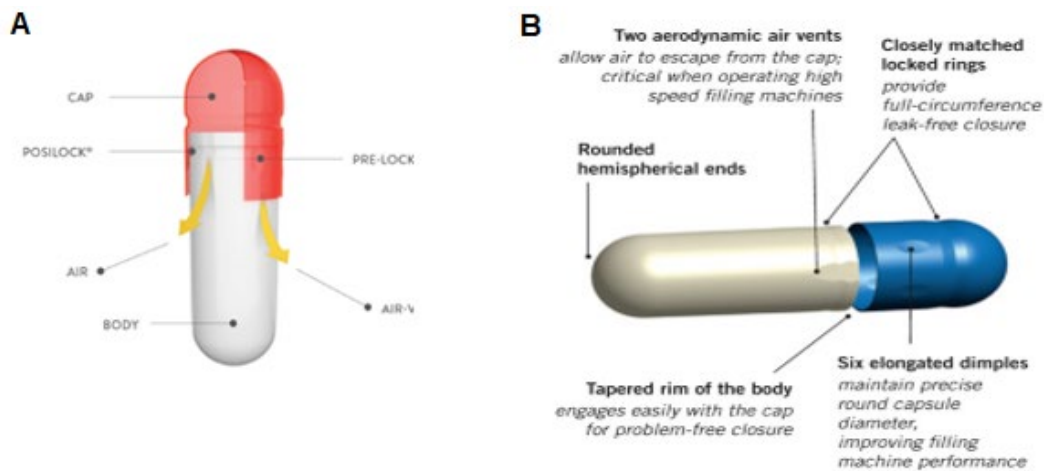


Figura 1. A: cápsula Posilok (86) B: Cápsula Coni-Snap (87).

4.2.1.1 Ventajas

Las ventajas son (83,84,88):

- ❖ Las cápsulas duras muestran un procedimiento de fabricación y composición sencillo, están formadas con un bajo número de excipientes, lo cual permite la identificación de posibles incompatibilidades, y en cuanto a los procedimientos necesarios para su elaboración, si la composición es una mezcla pulverulenta que es muy habitual, a parte de la mezcla de los componentes, comprende solamente la fase de llenado.
- ❖ Protección del principio activo de agentes químicos y físicos, si la cubierta es de gelatina hay que tener en cuenta que esta protección no es eficiente frente a la humedad.
- ❖ Pueden enmascarar las características organolépticas desagradables del principio activo, puesto que las cubiertas carecen de sabor e incluso se las puede incorporar aromatizante.
- ❖ La incorporación de colorantes y serigrafiado en la cubierta facilita la identificación de la medicación.
- ❖ Aportan estabilidad al principio activo, al presentar un número pequeño de componentes y se puede excluir el uso del agua en su formulación, además posibilita la adición de sustancias incompatibles mediante previa granulación o microencapsulación.

- ❖ Presentan una gran versatilidad, pudiendo ser formuladas en las oficinas de farmacia, permitiendo la individualización del fármaco cubriendo las necesidades terapéuticas del paciente.
- ❖ Muestran una buena biodisponibilidad, pues se disgregan velozmente en el estómago, liberando su contenido dando lugar a una rápida dispersión y disolución de los principios activos.

A pesar del número de ventajas que presenta esta forma farmacéutica, también muestra una serie de desventajas o inconvenientes.

4.2.1.2 Inconvenientes:

Los inconvenientes son (83,84,88):

- ❖ Tienen un coste de producción más elevado que otras formas farmacéuticas.
- ❖ Debido a las características de las cubiertas, requieren unas condiciones determinadas de conservación en cuanto temperatura y humedad.
- ❖ Presentan limitación de aplicación, pues no pueden fraccionarse ni ser administradas a pacientes con problemas de deglución
- ❖ Presentan limitación de contenido: no pueden contener sustancias incompatibles con la cubierta, salvo que se microencapsulen o sean previamente diluidas.

4.2.1.3 Excipientes

Los excipientes que se utilice en la elaboración de las cápsulas deben ser compatibles con los principios activos y con la propia cápsula

Los excipientes utilizados para su formulación principalmente son (88,89):

- ❖ **Diluyentes:** En ocasiones la dosificación del principio activo es demasiado pequeña, por lo que hace necesario la incorporación de un excipiente que ayude a llenar por completo la capacidad de la cápsula. Ejemplos: lactosa, sacarosa, almidón, talco, etc.

- ❖ **Lubricantes:** Facilitan el flujo del polvo ayudando a rellenar la cápsula más fácilmente, impidiendo que los polvos con actividad higroscópica se adhieran a la cápsula o capsulero. Ejemplos: talco, magnesio estearato, aerosil, etc.
- ❖ **Absorbentes:** Su uso está indicado para poder quitar la humedad de las sustancias higroscópicas. Ejemplos: almidón, magnesio carbonato, lactosa, calcio fosfato, etc.

Existen dos excipientes universales idóneos para la formulación de cápsulas duras, que están recogidos en el Formulario Nacional:

- ❖ **Excipiente nº 1 para cápsulas:** Este excipiente está descrito dentro de la monografía FN/2003/EX/013 del Formulario Nacional. En la tabla podemos observar su fórmula patrón. Está compuesto por (44,90):
 - **Celulosa microcristalina:** que le confiere actividad diluyente
 - **Sílice coloidal anhidra:** presenta acción absorbente, por lo que es un buen protector de sustancias higroscópicas.

Tabla 9. Fórmula patrón excipiente nº 1 (44).

EXCIPIENTE Nº1	
CELULOSA MICROCRISTALINA	98,05 g
SÍLICE COLOIDAL ANHIDRA	1,95 g

- ❖ **Excipiente nº 2 para cápsulas:** Este excipiente está descrito dentro de la monografía FN/2003/EX/014 del Formulario Nacional. En la tabla podemos observar su fórmula patrón. Está compuesto por (44,89):
 - **Estearato de magnesio:** le confiere actividad lubricante.
 - **Talco:** presenta acción lubricante y diluyente para cápsulas.
 - **Almidón:** lubricante, diluyente y absorbente.

Tabla 10. Fórmula patrón excipiente n° 2 (44).

EXCIPIENTE N°2	
ESTEARATO DE MAGNESIO	1 g
TALCO	3 g
ALMIDÓN DE MAÍZ	96 g

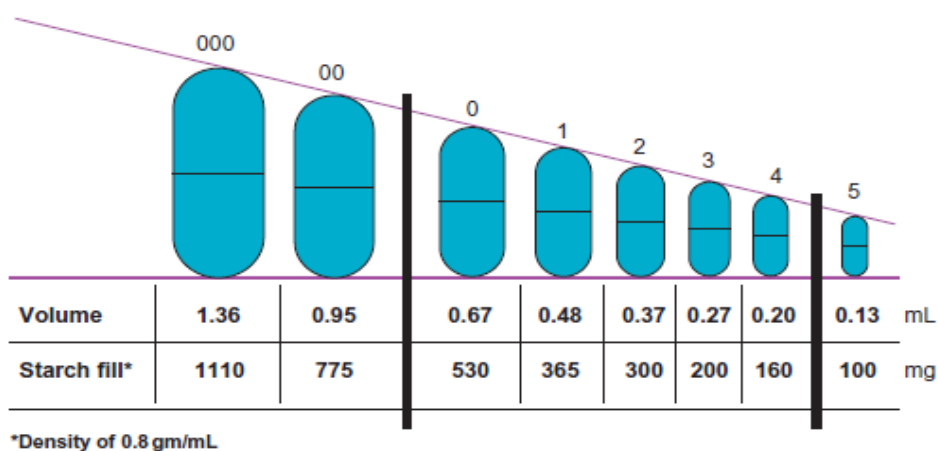
4.2.1.3.1 Requisitos básicos de los excipientes

Los requisitos de los excipientes son (91):

- ❖ Su llenado debe realizarse uniformemente, originando un producto estable.
- ❖ Su contenido activo debe liberarse en forma disponible para su absorción por el paciente.
- ❖ Debe satisfacer los requisitos de las farmacopeas y de las autoridades competentes.

4.2.1.4 Selección tamaño cápsula

En el mercado nos encontramos comercializadas 8 tamaños de cápsulas que varían desde 000 a 5, tienen un volumen que va desde 1,36 ml a 0.13 ml respectivamente (figura 2) (85),



Standard capsule sizes. Source: Demis Mumchianian, *Capsulgel*.

Figura 2. Tamaño de cápsulas comercializadas (85)

Para poder calcular en tamaño de la cápsula que necesitamos usar, hay que saber cual es el volumen que ocupa la mezcla que se va a encapsular (V_m), su densidad aparente (d_a) y el peso de la misma (p) que se quiere introducir en la cápsula (48,83):

$$V_m = p/d_a$$

Podemos encontrarnos que el volumen de la mezcla que va a ser encapsulada no se ajusta a con los volúmenes de las cápsulas (V_c) que hay disponibles en el mercado, por lo cual, hay que determinar el volumen remanente de la cápsula.

$$V_r = V_c - V_m$$

Y completarlo con la cantidad necesaria de diluyente P_d , esto se establece partiendo su densidad (d_d):

$$P_d = d_d \cdot V_r$$

La selección del tamaño de cápsula idóneo y la determinación de la cantidad necesaria de excipiente se puede realizar utilizando dos métodos diferentes:

4.2.1.4.1 Método volumen

Se pesa el principio activo necesario para elaborar las cápsulas totales, se lleva a una probeta donde se mide el volumen que ocupa en mL (V_{pa}), una vez obtenido este volumen se divide entre el número de cápsulas a elaborar. Para la elección del número de cápsula a utilizar, se recurrirá a la tabla de capacidades de cápsulas proporcionada por el laboratorio fabricante. Cuando el volumen no corresponda con ningún tamaño de cápsula se seleccionará el tamaño correlativamente superior y se multiplicará el volumen de cápsula por el número total de cápsulas a elaborar; obteniendo el volumen (V_t). La diferencia entre este volumen V_t y el V_{pa} es el volumen de excipiente que hay que añadir para completar el volumen total de la cápsula (44)

4.2.1.4.2 Método del nomograma (44,83,92)

Para la determinación de la cápsula a utilizar mediante este método hay que recurrir a unos gráficos denominados nomogramas (figura 3) suministrados por el laboratorio fabricante. En dicho gráfico en el eje de ordenadas se representa el número de cápsula. En abscisas inferiores el volumen de polvo y en diagonales la cantidad de cápsulas a elaborar.

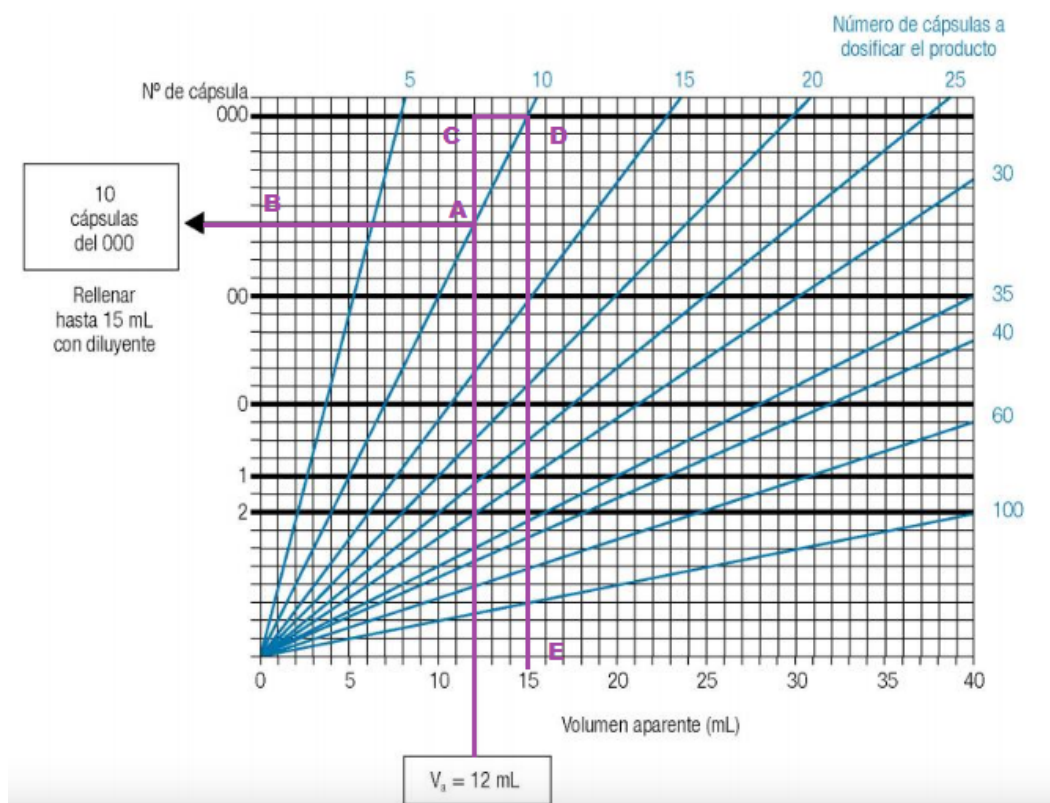


Figura 3. Nomograma utilizado para la elección del número de cápsula (92)

Así pues, cuando disponemos de un determinado volumen de principio activo que tenemos que introducir en una determinada cantidad de cápsulas se procederá a la determinación del número de cápsula de la siguiente forma:

A partir del volumen del principio activo representado en el eje de abscisas se realiza una perpendicular hasta el eje diagonal que representa el número de cápsulas que se quiere elaborar (punto A) este punto se proyecta al eje de ordenadas (punto B) donde aparece el número de cápsula a utilizar, si coincide exactamente con un número determinado de cápsula no sería necesario añadir excipiente, pero si por lo contrario no coincide exactamente con un número

determinado de cápsula se elegirá la cápsula de mayor volumen entre las que se encuentre posicionado el punto B, por lo que será necesario añadir excipiente para poder completar el llenado de la cápsula. Para poder determinar el volumen de excipiente que es necesario para llevar a cabo esto, se alarga la perpendicular desde el punto A hasta la línea horizontal que corresponde con el número de cápsula elegida (punto C) este punto C se dirige horizontalmente hasta el eje diagonal que corresponde con el número de cápsulas que se van a elaborar (punto D), este punto D a continuación se proyecta sobre el eje de abscisas (punto E). Por lo cual para determinar el volumen de excipiente necesario se calcula la diferencia entre el volumen definido por el punto E y el volumen inicial del principio activo.

4.2.2 Sobres o papeles

Conforme a la definición de la Real Farmacopea (43), los polvos para uso oral son preparados compuestos por partículas sólidas, libres, secas (no tiene humedad) y con diferentes niveles de finura. Están formados por uno o más principios activos, con o sin excipiente, y si fuera indispensable; colorantes autorizados por la autoridad competente y aromatizantes.

Se administran normalmente en o con agua o distintos líquidos adecuados. En determinados casos pueden tomarse directamente (43).

En la figura 4 podemos observar los pasos que hay que seguir para la elaboración de los papeles y su cierre.

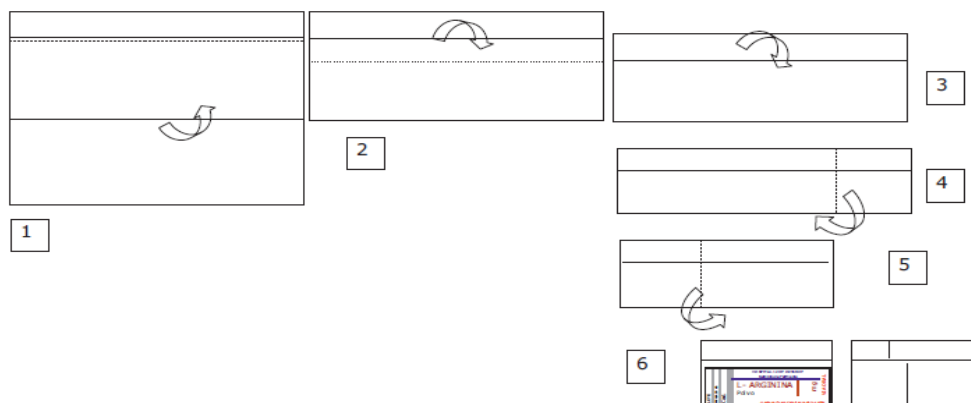


Figura 4. Plegado de papeles (93)

OBJETIVOS

La formulación magistral, a pesar de ser una de las actividades más ancestrales de la profesión farmacéutica y de la repercusión que podría haber tenido en ella los avances industriales, sigue lejos de estar en desuso. Por ello con nuestro trabajo intentamos alcanzar los siguientes objetivos:

1 OBJETIVO GENERAL

El objetivo general de este estudio es evaluar el valor que tiene actualmente la formulación magistral para administración oral a nivel de los tratamientos farmacológicos.

2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Como objetivos específicos nos hemos propuesto:

- ❖ Determinar la distribución temporal del consumo de fórmulas magistrales para administración oral.
- ❖ Observar la evolución de su financiación.
- ❖ Analizar los principios activos demandados por los pacientes.
- ❖ Valorar el coste de su elaboración para el paciente.

MATERIAL Y MÉTODOS

1 TIPO DE ESTUDIO Y MUESTRA SELECCIONADA

Para la elaboración de esta memoria se utilizaron los datos facilitados por una oficina de farmacia de la provincia de León. Se trata de una farmacia acreditada para formular y dispensar fórmulas magistrales y preparados oficinales en el propio establecimiento y a su vez también está acreditada, para elaborar estos medicamentos, a otras oficinas de farmacias que los soliciten, en este último caso lo denominamos formulación a terceros.

Aunque la farmacia objeto de estudio, está acreditada para la elaboración de diferentes formas farmacéuticas, en nuestro caso sólo analizamos las destinadas a la administración oral. Los datos fueron recogidos del registro del libro recetario. Se recopiló toda la información disponible desde el 1 de enero de 2011 hasta el 31 de diciembre de 2016, pero en ningún caso se tuvo acceso a datos personales del paciente.

Por todo ello se trata de un estudio observacional, descriptivo y retrospectivo.

Las variables que se han considerado:

- ❖ Año
- ❖ Mes
- ❖ Paciente
- ❖ Forma farmacéutica
- ❖ Financiación
- ❖ Receta
- ❖ Aportación reducida (AR)
- ❖ Precio
- ❖ Elaboración a terceros
- ❖ Principio activo
- ❖ Clasificación ATC (Sistema de Clasificación Anatómica, Terapéutica, Química)

Para la variable **año** consideramos el periodo que transcurre desde el 1 de enero de 2011 hasta el 31 de diciembre de 2016.

Para la variable **paciente** se tomó como referencia la edad en la que el paciente deja de ser atendido por el médico pediatra y empieza sus consultas con el médico de familia (94), quedando dividida en:

- ❖ **Pediátrico:** ≤ 14 años
- ❖ **Adulto:** ≥ 15 años

La variable **forma farmacéutica** se divide en 4 niveles, que ya han sido descritos previamente:

- ❖ **Solución**
- ❖ **Suspensión**
- ❖ **Cápsulas**
- ❖ **Papeles**

En la variable que denominamos **financiación** no hemos tenido en cuenta el tipo de receta presentada por el paciente, se analizan las fórmulas magistrales que podrían ser financiadas, aunque se hayan realizado bajo una prescripción médica privada. Los niveles en los que dividimos esta variable son:

- ❖ **Financiadas:** cumple los requisitos de aprobados por el concierto vigente en el momento de estudio.
- ❖ **No financiadas:** no cumple los requisitos aprobados por el concierto vigente en el momento de estudio.

La variable que hemos denominado **receta** presenta dos modalidades:

- ❖ **Privada:** Esta variable fue asignada a las recetas prescritas por médicos privados, fórmulas que no son financiadas según el concierto vigente o bien son solicitadas a través de otra oficina de farmacia que realizó el importe íntegro de la fórmula y no se pudo confirmar el origen de la prescripción médica.
- ❖ **Pública:** En este apartado se incluyen las recetas del Sistema Nacional de Salud:
 - **Mutualidad:** Fórmulas magistrales con receta de diversas mutualidades. En nuestro estudio:

- **MUFACE:** Mutualidad General de Funcionarios Civiles del Estado.
 - **MUGEJU:** Mutualidad General Judicial.
 - **ISFAS:** Instituto Social de las Fuerzas Armadas.
- **Sacyl:** Fórmulas magistrales con receta del Sacyl (Sanidad Castilla y León).

Hay que tener en cuenta que las características que hemos denominado **Sacyl y mutualidad** influyen directamente sobre otras variables como pueden ser la financiación o la aportación reducida. Además, durante el periodo de estudio se han producido diversos cambios legislativos que afectan directamente a la financiación de los medicamentos.

La cantidad que debía aportar el paciente en las recetas pertenecientes al **Sacyl** desde el año 2011 a junio de 2012 tenía dos modalidades (95):

- ❖ **Aportación normal:** De carácter general, el paciente realiza una contribución del 40 % del importe del precio de venta al público (PVP).
- ❖ **Exento de aportación:** El importe de la fórmula era financiado totalmente por el Sistema Nacional de Salud. En nuestro estudio, los pacientes beneficiarios de esta exención de aportación fueron pensionistas y síndrome tóxico.

A partir del 1 de julio de 2012, la prestación farmacéutica cambia y las recetas presentadas por el paciente del régimen público sanitario se engloban en la clasificación recogida tabla 11 (96):

Tabla 11. Clasificación de las prestaciones farmacéuticas del régimen sanitario público a partir del 1 de julio de 2012.

CÓDIGO	TIPO DE USUARIO	APORTACIÓN	TOPE MÁXIMO MENSUAL
TSI001	Pensionistas no contributivas y rentas de integración social. Parados de larga duración sin subsidio de desempleo, afectados del síndrome Tóxico o con discapacidad. Tratamientos por accidente de trabajo (ATEF)	0 %	NO
TSI002	Pensionistas con rentas anuales inferiores a 18.000 €	10 %	SI
TSI002	Pensionistas con rentas anuales superiores a 18.000 € e inferiores a 100.000 €	10 %	SI
TSI003	Trabajadores activos con rentas inferiores a 18.000 €	40 %	NO
TSI004	Trabajadores activos con rentas superiores a 18.000 € e inferiores a 100.000 €	50 %	NO
TSI005	Trabajadores activos con rentas superiores a 100.000 €	60 %	NO
TSI005	Pensionistas con rentas superiores a 100.000 €	60 %	SI

En los casos que el TSI del paciente no pueda ser identificado se asigna la siguiente clasificación tabla 12.

Tabla 12. Clasificación TSI desconocido¹.

TIPO DE RECETA	Código recetas TSI desconocido	Aportación
Recetas trabajadores activos	TSIDES Trabajadores Activos	40 %
Recetas pensionistas	TSIDES Pensionistas	10 %

Otra variable que hemos analizado es la que denominamos **aportación reducida (AR)**, sólo se valoró a partir de la entrada en vigor del anexo b el 1 de abril de 2015 (97) hasta entonces, este benefició en la financiación de las fórmulas magistrales no se aplicaba. En el caso que un principio activo pueda ser beneficiado con este tipo de aportación, el importe que abonará al paciente corresponde del 10 % del PVP del valor de la FM, con una aportación máxima que se actualiza cada año en el mes de enero de acuerdo con la evolución del índice de precios de consumo (IPC) (98).

La variable denominada **elaboración a terceros** tiene dos categorías, si la forma magistral la solicita otra oficina de farmacia (SI) o proviene de un paciente (NO). La elaboración de fórmulas magistrales tiene que ceñirse a unas pautas que en ocasiones son difíciles de cumplir por determinadas farmacias, que realizan pocas fórmulas magistrales debido a su volumen de ventas (99). Por ello, a través de la petición de “elaboración a terceros” una farmacia puede solicitar su desarrollo a otra acreditada para ello. Esta elaboración, mediante un tercero, facilita al paciente el acceso a la misma, sin comprometer a dicha farmacia dispensadora a intervenir en su desarrollo. Cuando su rendimiento no le compensa, pero si satisfacer las necesidades terapéuticas de los pacientes, sin los inconvenientes del desplazamiento que en muchas ocasiones por diversos motivos les supondría un gran impedimento para su adquisición.

La variable **Sistema de Clasificación Anatómica, Terapéutica, Química (ATC)** se determinó para el estudio de los principios activos formulados para el paciente pediátrico. La codificación ATC consta de cinco niveles en

¹ Colegio Oficial de Farmacéuticos de León [Comunicación personal]. 14 de marzo de 2018.

función al sistema u órgano efector, al efecto farmacológico, las indicaciones terapéuticas y la estructura química del fármaco. El placebo se formuló solo una vez, carece de actividad farmacológica y se expone en el apartado de principios activos comunes entre paciente adulto y pediátrico, así que se excluye en el análisis de los principios activos utilizados en las formulaciones pediátricas.

A un principio activo se le asigna solo un código ATC para cada vía de administración, salvo excepciones de principios activos que tienen claramente definidos sus usos terapéuticos pudiendo ser asignados con más de un código ATC (100). Teniendo en cuenta esta asignación, hemos elegido el código ATC en función de su actividad terapéutica, exceptuando determinados casos en los que en los que el uso terapéutico no tuviera codificación, eligiendo en este caso el código en función de su vía de administración, justificando en cada caso cuál es su indicación, así a su vez podemos ver que necesidades terapéuticas hay que no están recogidas en la clasificación ATC.

En la tabla 13 se muestra la clasificación ATC:

Tabla 13. Grupo anatómico de la clasificación ATC (101)

CÓDIGO ATC	DESCRIPCIÓN DEL GRUPO
A	Tracto alimentario y metabolismo
B	Sangre y órganos hematopoyéticos
C	Sistema cardiovascular
D	Dermatológicos
G	Sistema genitourinario y hormonas sexuales
H	Preparados hormonales sistémicos, excluyendo hormonas sexuales e insulinas
J	Antiinfecciosos para uso sistémico
L	Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores
M	Sistema musculoesquelético
N	Sistema Nervioso
P	Productos antiparasitarios, insecticidas y repelentes
R	Sistema respiratorio
S	Órganos de los sentidos
V	Varios

2 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para realizar el análisis estadístico hemos considerado, fundamentalmente, características de tipo cualitativo para las que calculamos frecuencias absolutas y relativas, para datos anuales. En el análisis estadístico realizamos contrastes para una proporción, tanto la prueba exacta de Fisher como contrastes para la distribución Z de una muestra en función de los tamaños muestrales considerados. La consideración temporal de las frecuencias, en meses y años, nos permitió realizar estudios de las series temporales obtenidas, para las que además de los gráficos secuenciales, calculamos y analizamos los factores estacionales.

Asimismo, se obtuvieron datos relativos a una característica de tipo cuantitativo, el precio de venta de las formulaciones. A partir de dicha característica se consideraron dos variables, también de tipo cuantitativo, el gasto y la media mensual de las formulaciones. Hemos obtenido dos nuevas series temporales para las que obtenemos los gráficos secuenciales, y hemos calculado y analizado los factores estacionales.

En todo el estudio se consideró el nivel de significación $\alpha = 0,05$.

El proceso de los datos se realizó utilizando los programas Microsoft Excel, versión de 2013, e IBM SPSS Statistics, versión 24, bajo las licencias de la Universidad de León.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En esta memoria se analizan el consumo de fórmulas magistrales de administración por vía oral en una oficina de farmacia de la ciudad de León. El periodo evaluado es el sexenio 2011-2016.

Durante todo el periodo estudiado se han elaborado 66 fórmulas magistrales orales para uso en animales y 8344 para adultos y niños.

Se comenzará la exposición con los resultados de las formulas magistrales destinadas a adultos y niños. Para finalizar, con las formulas magistrales elaboradas para animales, en concreto para perros y gatos.

1 CONSUMO Y GASTO DE FORMULAS MAGISTRALES DE ADMINISTRACIÓN ORAL DURANTE EL SEXENIO 2011-2016

1.1 DISTRIBUCIÓN ANUAL

En la figura 5, se refleja la distribución anual del consumo de fórmulas magistrales, el total de fórmulas magistrales orales dispensadas fueron 8344.

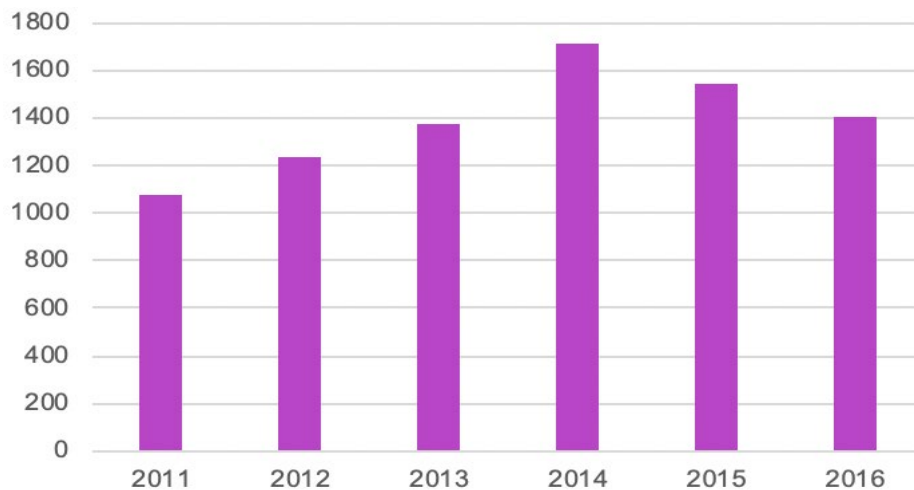


Figura 5. Distribución anual del consumo de fórmulas magistrales.

En esta gráfica (figura 5), se puede observar un cambio en la tendencia a partir de 2014. Para comprobar este cambio y ver si existe una variación significativa en el consumo anual realizamos una prueba de homogeneidad de tipo χ^2 obteniendo un valor $\chi^2 = 179,086$ ($sig < 0,001$) que nos permite afirmar que el consumo varía a lo largo de los años. Analizando cada uno de los años obtuvimos los datos recogidos en la tabla 14.

Tabla 14. Valores de la bondad de ajuste de la χ^2 para el sexenio 2011-2016

AÑO	Z	SIGNIFICACIÓN	COMPARACIÓN CON 1/6
2011	-9,2214	<0,001	FR<1/6
2012	-4,463	<0,001	FR<1/6
2013	-0,5858	0,336	FR=1/6
2014	9,489	<0,001	FR>1/6
2015	4,4075	<0,001	FR>1/6
2016	0,3247	0,3785	FR=1/6

Como podemos observar, en la tabla 14 y la figura 5, los niveles de consumo aumentan desde 2011 a 2013, año en el que se alcanza la situación media. El año 2014 aumenta de forma muy significativa, siguiendo con una disminución hasta 2016 en el que se repite de forma aproximada una situación similar a 2013.

Si tenemos en cuenta que, desde el comienzo del estudio, hasta su finalización, la población de la provincia disminuyó, realizamos una comparativa de las fórmulas demandadas con respecto a la población. En la tabla 15 y figura 6 queda reflejado el incremento de demanda en porcentajes, alcanzando el valor máximo en 2014.

Tabla 15. Relación entre en número de fórmulas magistrales elaboradas en nuestra farmacia de estudio y la población de la provincia de León (102).

AÑOS	FÓRMULAS TOTALES	POBLACIÓN (102)	RELACIÓN: FORMULAS/ POBLACIÓN
2011	1077	497799	0,22 %
2012	1239	494451	0,25 %
2013	1371	489752	0,28 %
2014	1714	484694	0,35 %
2015	1541	479395	0,32 %
2016	1402	473604	0,30 %

En la figura 6 se puede observar gráficamente su evolución anual.

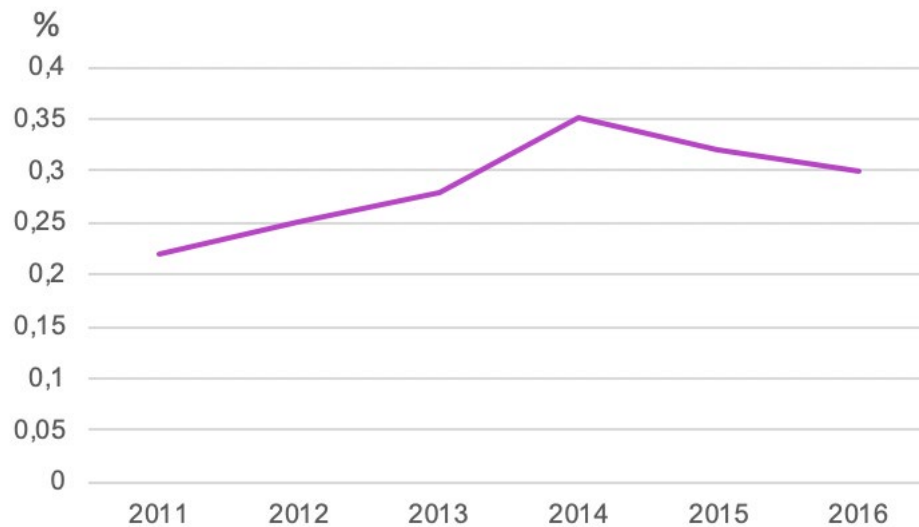


Figura 6. Representación gráfica de la relación entre en número de fórmulas magistrales elaboradas en nuestra farmacia de estudio y la población de la provincia de León.

Comparando las figuras 5 y 6 se puede comprobar visualmente que la evolución es semejante y por lo tanto, el factor población no modifica la distribución del consumo de fórmulas magistrales en el periodo estudiado.

Por otra parte, si se tiene en cuenta el gasto anual de las fórmulas magistrales, se puede ver en la figura 7 que la tendencia es siempre ascendente, aunque el consumo ha disminuido desde 2014 y si consideramos el precio medio de las fórmulas también tiene una tendencia ascendente pero muy marcada a partir de 2015 (figura 8), probablemente como valoraremos más tarde debido a los cambios legislativos. Es necesario destacar que, aunque el consumo disminuye en 2015 y 2016 el gasto anual crece y mucho más el precio medio de las fórmulas magistrales.

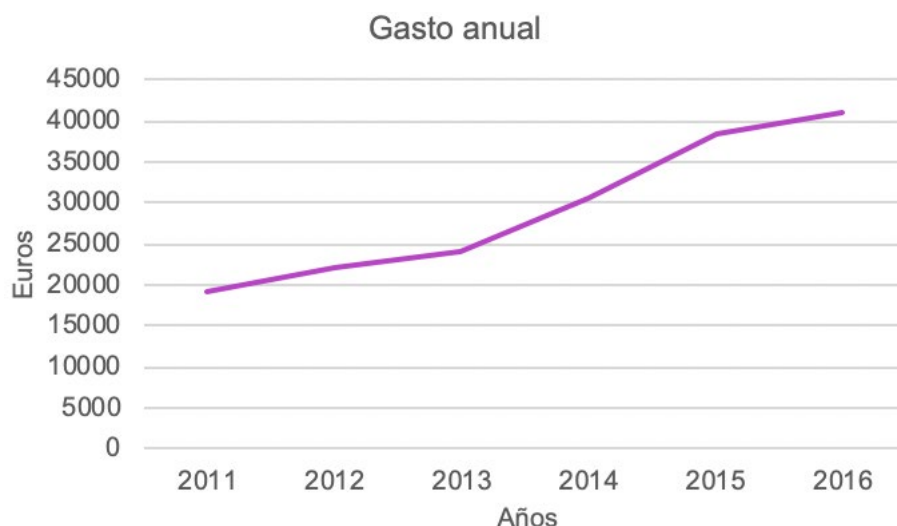


Figura 7. Distribución anual del gasto en euros de las fórmulas magistrales en nuestro estudio.

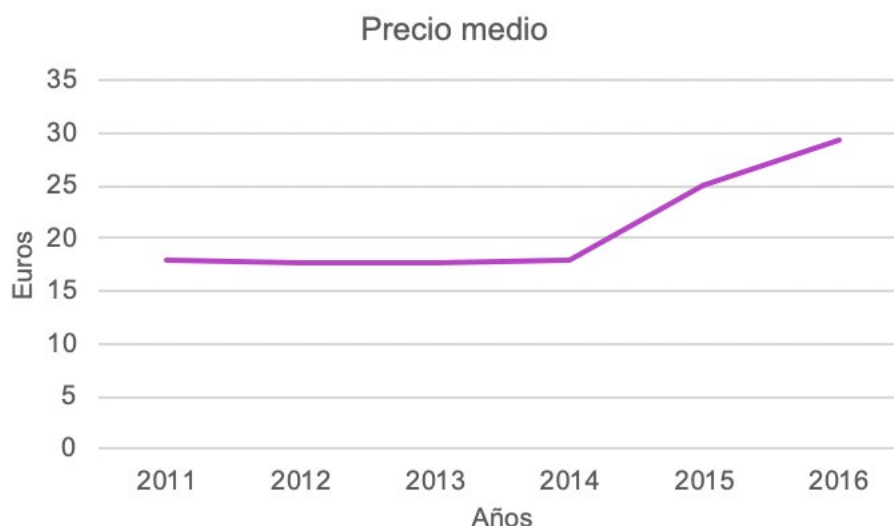


Figura 8. Distribución anual del precio medio en euros de las fórmulas magistrales en nuestro estudio.

En la figura 9 se observa el desarrollo temporal por meses (de enero de 2011 a diciembre de 2016) del consumo de fórmulas magistrales, en la figura 10 la distribución mensual del gasto total en euros y en la figura 11 la distribución mensual del precio medio en euros de las fórmulas magistrales dispensadas.

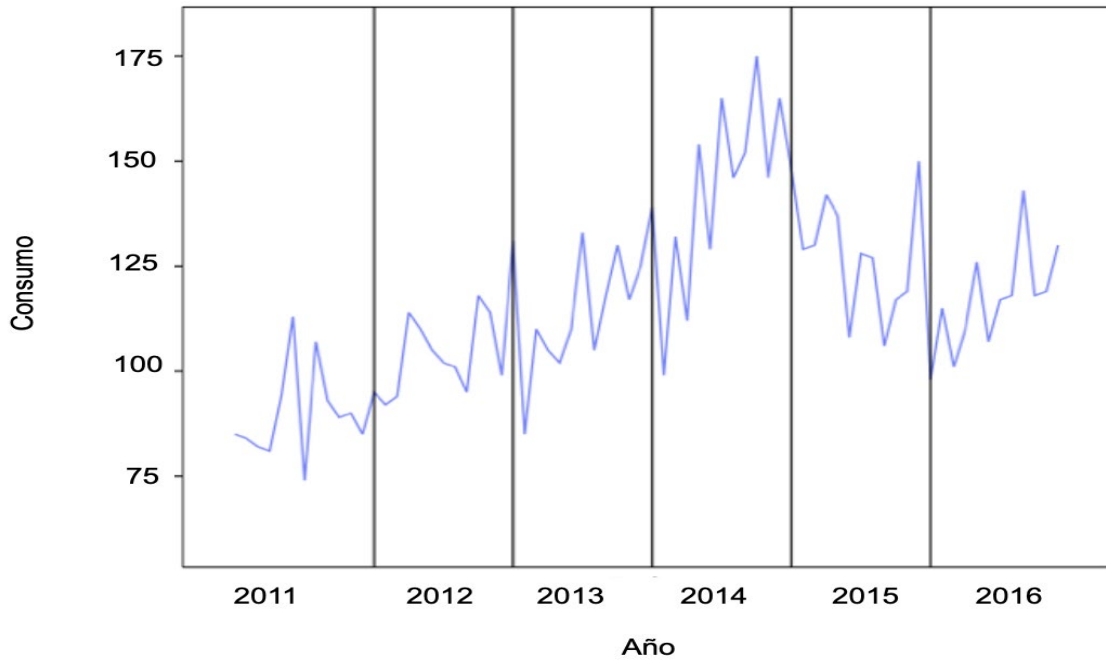


Figura 9. Evolución mensual del consumo de fórmulas magistrales durante el sexenio 2011-2016

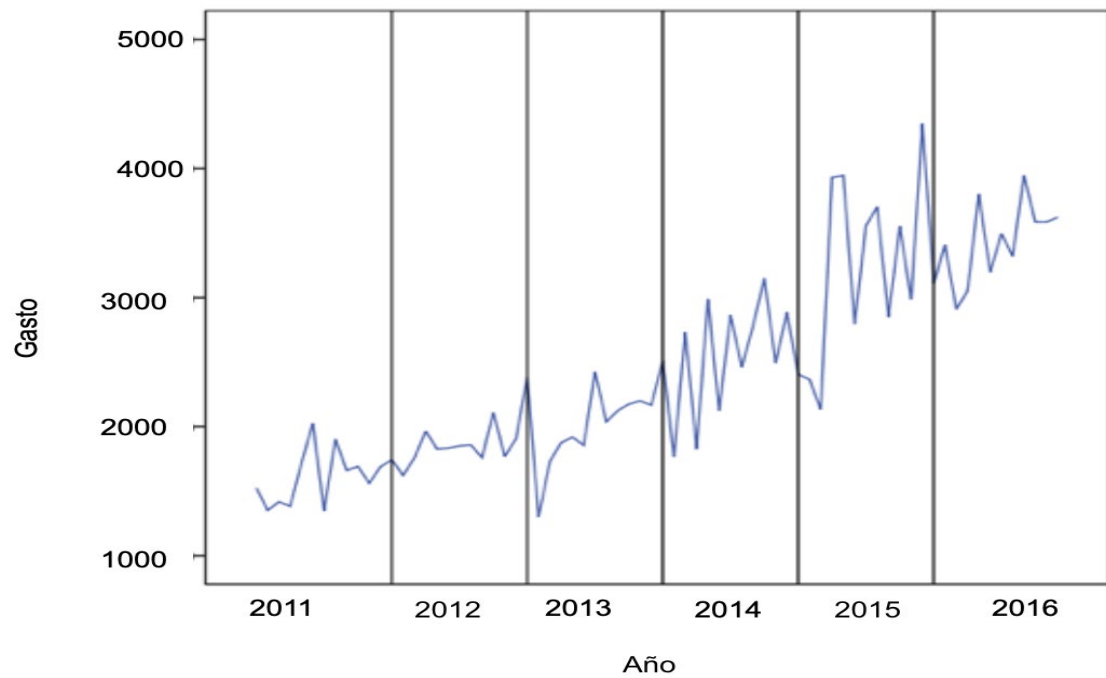


Figura 10. Evolución mensual del gasto en euros de fórmulas magistrales durante el sexenio 2011-2016

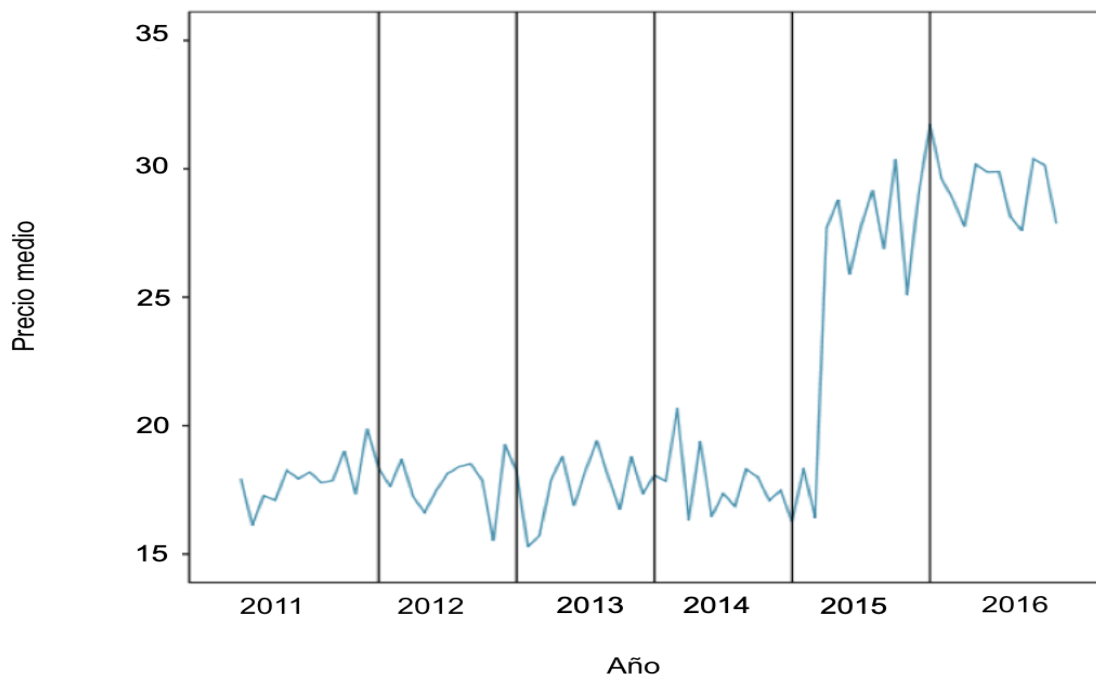


Figura 11. Evolución mensual del precio medio en euros de las fórmulas magistrales durante el sexenio 2011-2016

En la figura 10 de la evolución mensual del gasto y la del precio medio (figura 11) podemos observar la subida brusca del gasto y del precio medio de las fórmulas magistrales debido entre otras causas, a la entrada en vigor de la normativa que modifica la tasación de las fórmulas magistrales (97).

Si se consideran los datos como una serie temporal se pueden obtener los factores estacionales (periodo de 12 meses) que se representan en la tabla 16 tanto para el consumo de fórmulas magistrales, como el gasto total y el precio medio de las fórmulas magistrales.

Tabla 16. Factores estacionales (%) (periodo de 12 meses).

PERIODO	CONSUMO	GASTO	PRECIO MEDIO
Enero	104,8	102,6	101,6
Febrero	88,0	84,3	94,9
Marzo	97,0	93,3	97,2
Abril	97,6	99,7	97,3
Mayo	107,2	112,2	106,3
Junio	94,0	92,6	97,9
Julio	104,0	107,5	102,0
Agosto	100,1	105,0	104,0
Septiembre	98,3	100,3	100,9
Octubre	106,3	107,1	103,6
Noviembre	99,7	93,5	92,4
Diciembre	103,0	102,0	102,0

Además, en esta tabla 16, se observa que, tanto en el consumo, como en el gasto, como en el precio medio hay aumentos y descensos de unos meses a otros, pero en ningún caso son destacables.

1.2 DISTRIBUCIÓN EN FUNCIÓN DEL PACIENTE.

Otra de las características analizadas ha sido el tipo de paciente objeto de la fórmula magistral. Tenemos dos tipos de pacientes:

- ❖ **Adulto:** ≥ 15 años
- ❖ **Pediátrico:** ≤ 14 años.

En este caso, como se ha comentado en material y método, se ha tomado como referencia los 14 años, edad en la que el paciente deja ser atendido por el médico pediatra y empieza sus consultas con el médico de familia (94).

Desde el punto de vista global la demanda de fórmulas magistrales orales no difiere entre los dos grupos, ya que, el 49,1% de las fórmulas magistrales son para pacientes pediátricos y el 50,9% son para pacientes adultos (figura 12).

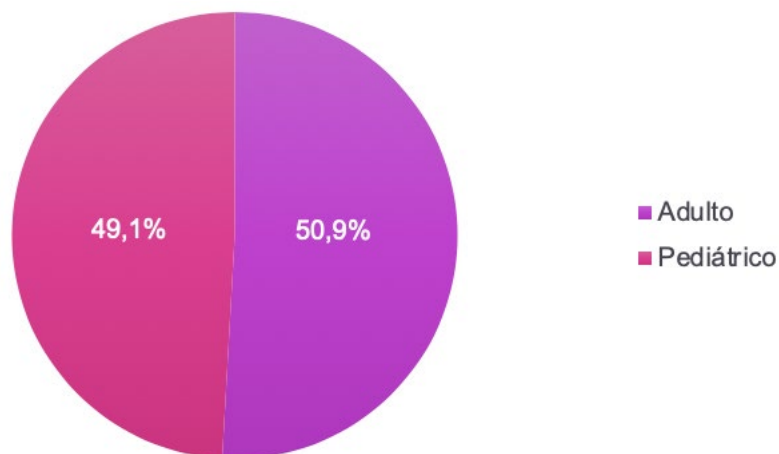


Figura 12. Porcentaje de distribución del consumo de fórmulas magistrales dependiente del tipo de paciente.

Si realizamos un análisis de las distribuciones del consumo de fórmulas magistrales orales para cada grupo, se puede, en primer lugar, representar de forma gráfica ambas distribuciones (figura 13).

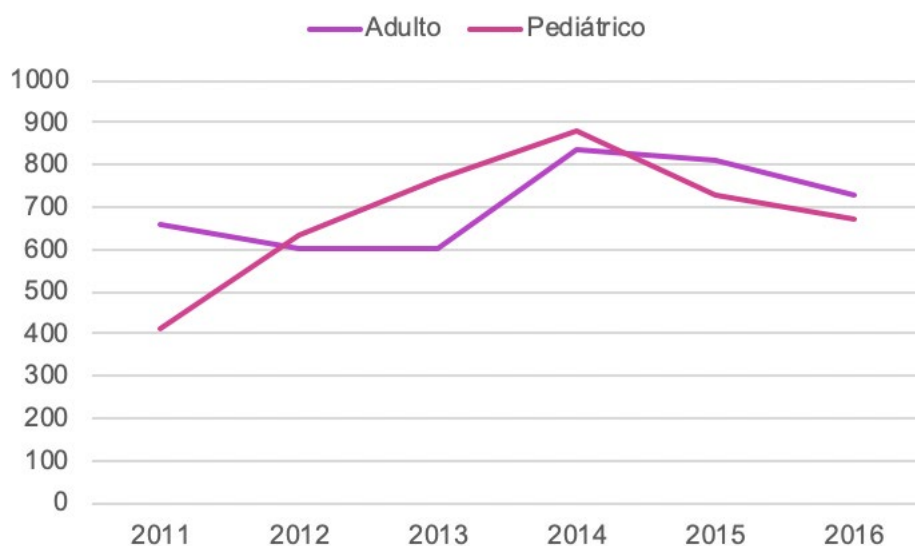


Figura 13. Distribución del consumo de fórmulas magistrales en el sexenio 2011-2016 entre adultos y niños

Si se analiza por separado ambos grupos tendremos que en el grupo de pacientes adultos la distribución del consumo de fórmulas magistrales no es uniforme a lo largo de los años, $\chi^2 = 70,714$ ($sig < 0,001$), y realizando un estudio año a año obtenemos los resultados recogidos en la tabla 17.

Tabla 17. Valores de la bondad de ajuste de la χ^2 para el grupo de pacientes adultos en el sexenio 2011-2016.

AÑO	Z	SIGNIFICACIÓN	COMPARACIÓN CON 1/6
2011	-2,6171	0,013	FR <1/6
2012	-5,9673	<0,001	FR <1/6
2013	-5,9096	<0,001	FR <1/6
2014	7,2603	<0,001	FR >1/6
2015	5,9317	<0,001	FR >1/6
2016	1,253	0,182	FR =1/6

En el grupo de pacientes pediátricos la distribución del consumo de fórmulas magistrales tampoco es uniforme a lo largo de los años, $\chi^2 = 179,405$ ($sig < 0,001$), y si se realiza un estudio año a año obtenemos tabla 18.

Tabla 18. Valores de la bondad de ajuste de la χ^2 para el grupo de pacientes pediátricos en el sexenio 2011-2016.

AÑO	Z	SINGNIFICACIÓN	COMPARACIÓN CON 1/6
2011	-16,0544	<0,001	FR<1/6
2012	-2,9067	0,006	FR <1/6
2013	4,9222	<0,001	FR >1/6
2014	11,7949	<0,001	FR >1/6
2015	2,8306	0,007	FR >1/6
2016	-0,6357	0,326	FR =1/6

Aparentemente ambas distribuciones son muy semejantes, pero la existencia de diferencias entre ambas, la determina la prueba χ^2 para la que se obtiene un valor $\chi^2 = 81,567$ ($sig < 0,001$).

Estas diferencias se manifiestan cuando se comparan las proporciones (cada año) de fórmulas magistrales para *adultos* (*pediátrico*).

En la tabla 19 se observa que el año 2013 las fórmulas magistrales para *adultos* son claramente inferiores a las de *niños*. Este dato concuerda con lo que aparece en las tablas anteriores (tablas 17 y 18). En dicho año, mientras que en *adulto* la distribución de consumo, por años es inferior a 1/6, en *pediátrico*, el mismo valor es superior a 1/6. El otro dato no concordante se obtiene en 2011, el porcentaje en adultos es superior claramente a *pediátricos*. Esta diferencia se manifiesta en los valores de la Z de las tablas anteriores.

Tabla 19. Comparación de proporciones año a año para adultos (pediátricos)

AÑO	%	GRUPOS HOMOGÉNEOS			
		GRUPO 1	GRUPO 2	GRUPO 3	GRUPO 4
2013	44,1	44,1			
2014	48,6		48,6		
2012	48,7		48,7		
2016	52,0		52,0	52,0	
2015	52,6			52,6	
2011	61,5				61,5

Si realizamos una comparativa de las fórmulas magistrales demandadas, con respecto al tipo de paciente y la población de la provincia, en la franja de edad correspondiente, se encuentran los siguientes resultados tabla 20 y 21:

- ❖ Ambos presentan un incremento de demanda hasta 2014, siendo más acusado en la población pediátrica. Con un descenso en los años posteriores, pero con resultados próximos al valor máximo, alejado de los valores de los primeros años de estudio.
- ❖ Aunque se formularon un porcentaje de fórmulas similar en ambos grupos, si se atiende a la población en cada franja de edad se observa que la demanda de fórmulas es mayor en el paciente pediátrico frente al adulto.

Tabla 20. Relación entre el número de fórmulas magistrales elaboradas en nuestra farmacia y población adulta (102).

AÑO	POBLACIÓN ADULTOS (102)	F.M. ADULTOS	RELACIÓN % F.M. ADULTOS
2011	444266	662	0,15
2012	441223	604	0,14
2013	436827	605	0,14
2014	432430	833	0,19
2015	427773	810	0,19
2016	422584	729	0,17

Tabla 21. Relación entre el número de fórmulas magistrales elaboradas en nuestra farmacia y población pediátrica (102).

AÑO	POBLACIÓN PEDIÁTRICA (102)	F.M. PEDIÁTRICA	RELACIÓN % F.M. PEDIÁTRICO
2011	53533	415	0,78
2012	53228	635	1,19
2013	52925	766	1,45
2014	52264	881	1,69
2015	51622	731	1,42
2016	51020	673	1,32

En la figura 14 se puede observar gráficamente la evolución anual de la demanda de fórmulas magistrales en porcentaje, respecto a la relación tipo de paciente/ población en ese rango de edad.

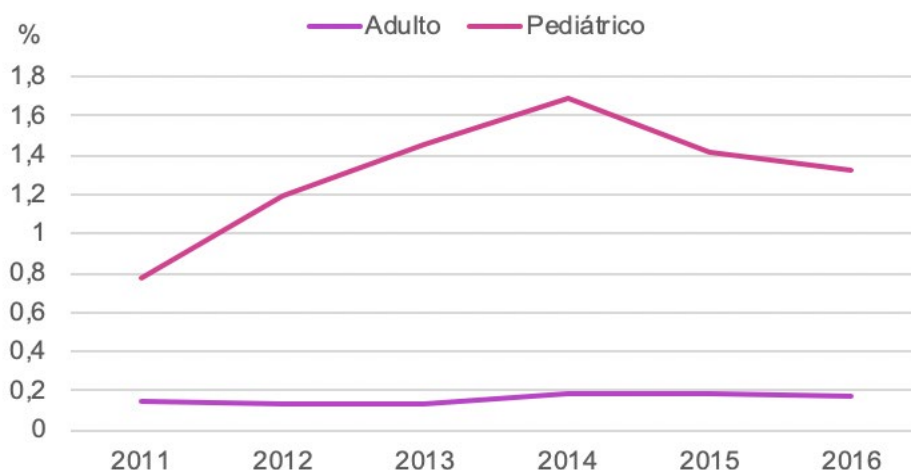


Figura 14. Representación gráfica del porcentaje de distribución de la relación entre el número de fórmulas elaboradas para cada tipo de paciente/población en ese rango de edad.

Por otra parte, si se tiene en cuenta, el gasto anual de las fórmulas magistrales, se puede ver en la figura 15 que la tendencia en el caso de los niños es siempre ascendente, si bien, en el último año se estabiliza. En el caso de los adultos, hasta 2013 casi no hay variación y a partir de ese momento sufre una subida marcada pasando 15166 a 41038 euros al año (tabla 22). Si se tiene en cuenta, el precio medio de las fórmulas magistrales, tanto en adultos como en niños se mantiene estable hasta 2014, donde se produce una subida muy importante, pasando en el adulto de 25 euros a casi 40 euros y en el caso de los niños de 11 a 18 euros. Este aumento queda reflejado en la tabla 22 y en la figura 16.

Este incremento se puede explicar en parte por el cambio normativo, aunque este se produce en abril de 2015 (97) solo la referencia porque lo explicamos antes.

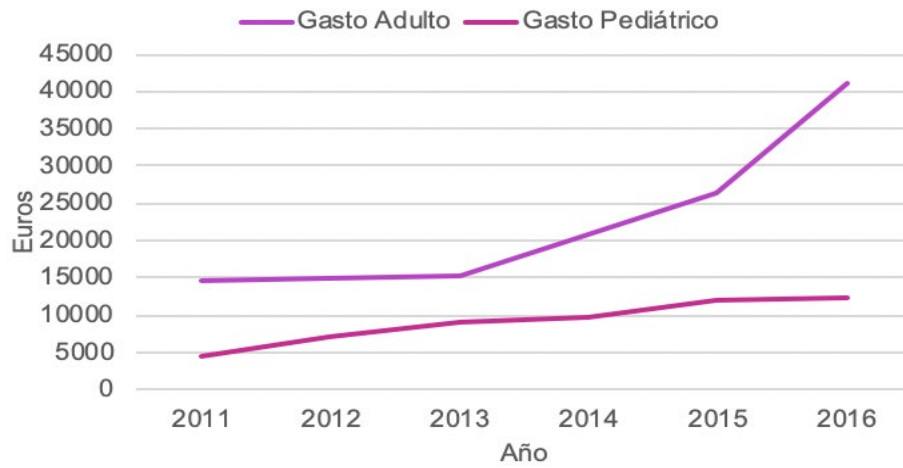


Figura 15. Distribución anual del gasto de las fórmulas magistrales en el sexenio 2011-2016 en adultos y niños.

Tabla 22. Gasto anual y precio medio de las fórmulas magistrales elaboradas en nuestra farmacia para la población adulta y pediátrica

AÑO	GASTO ADULTO	GASTO PEDIÁTRICO	PRECIO MEDIO ADULTO	PRECIO MEDIO PEDIÁTRICO
2011	14725	4550	22,2	11,0
2012	15032	6972	24,9	11,0
2013	15166	9030	25,1	11,8
2014	20745	9839	24,9	11,2
2015	26481	12094	32,7	16,5
2016	41038	12397	39,3	18,4

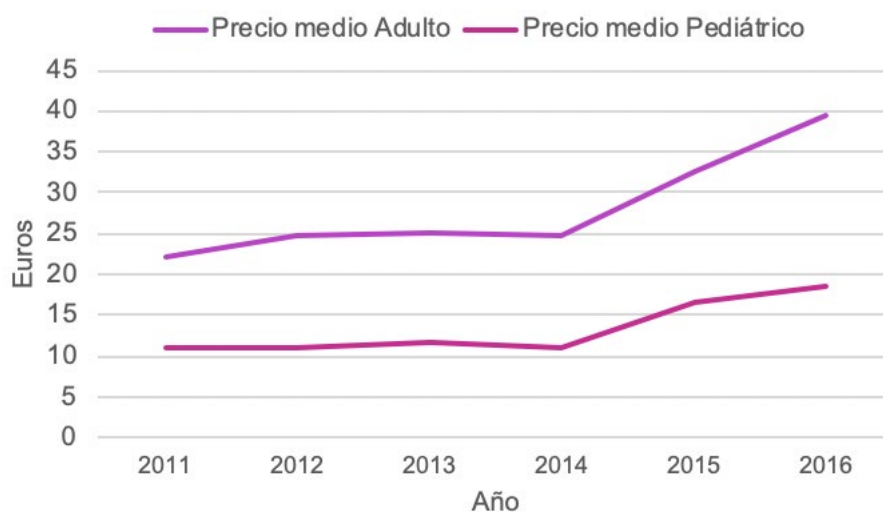


Figura 16. Distribución anual del precio medio de las fórmulas magistrales en adultos y niños.

Si se analiza el consumo por meses, en lugar de por años, se obtienen los gráficos recogidos en las figuras 17, 18 y 19.

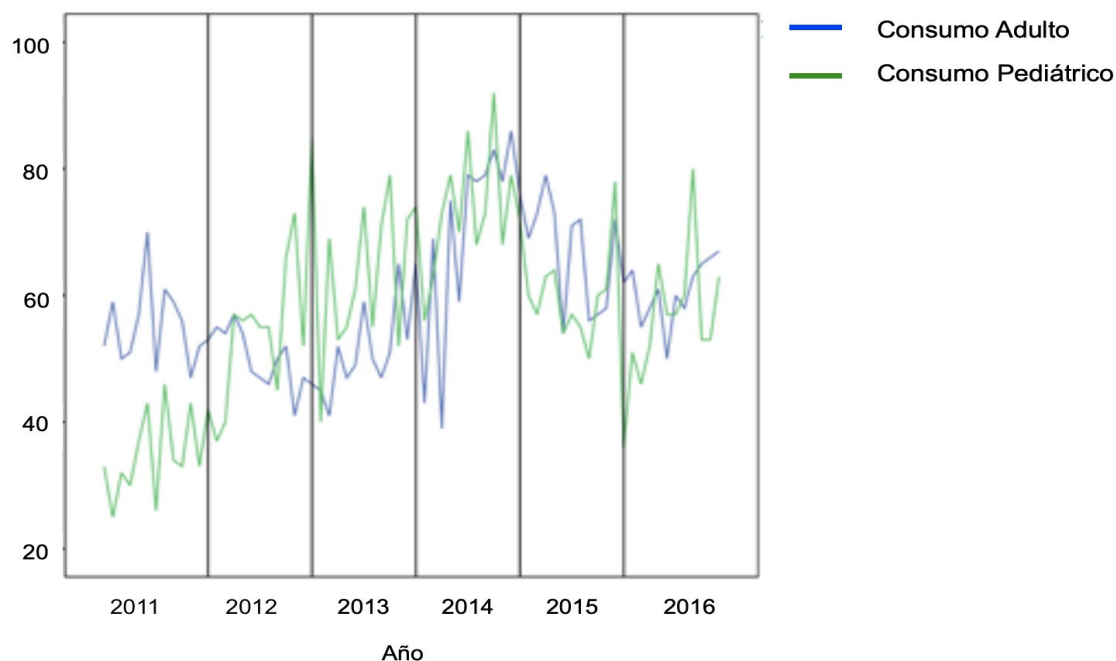


Figura 17. Evolución del consumo de fórmulas magistrales durante el sexenio 2011-2016 (pacientes adultos/pediátricos)

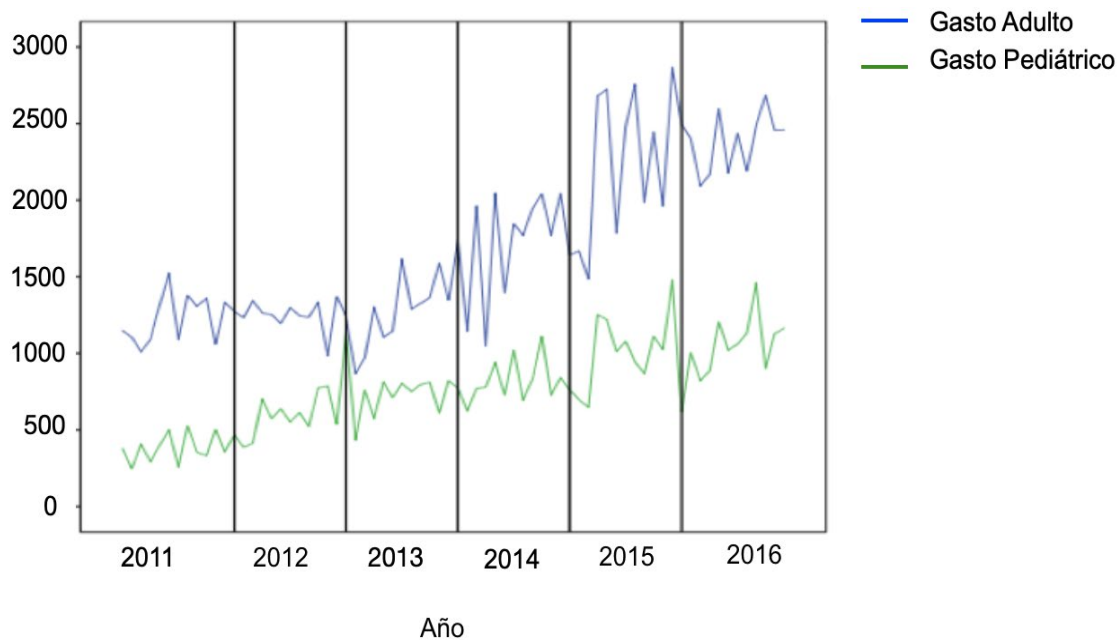


Figura 18. Evolución del gasto en euros de las fórmulas magistrales durante el sexenio 2011-2016 (pacientes adultos/pediátricos)

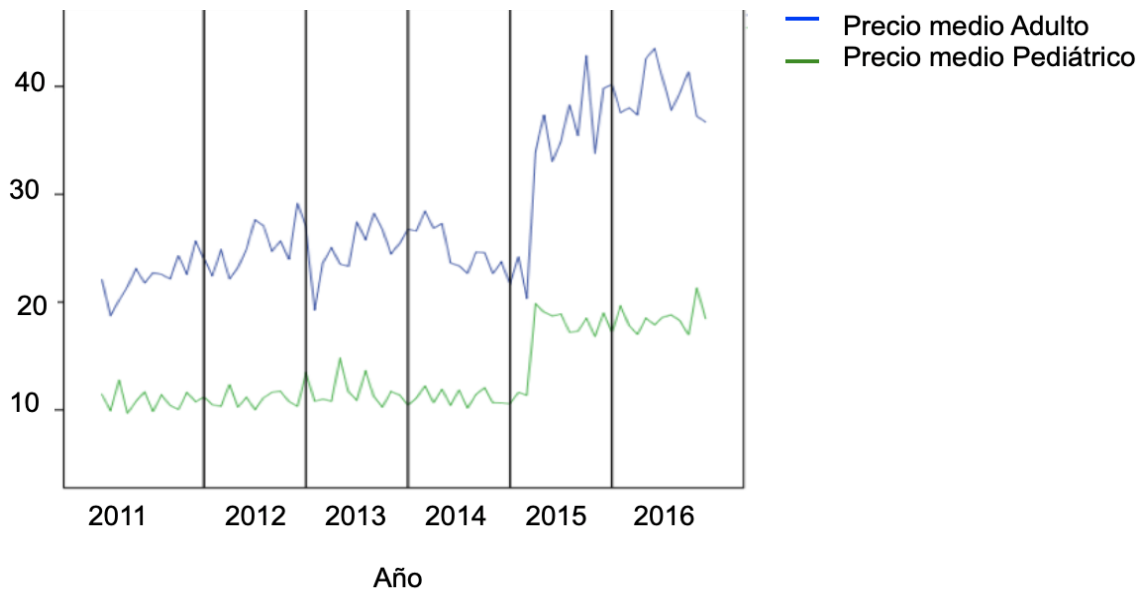


Figura 19. Evolución del precio medio en euros de las fórmulas magistrales durante el sexenio 2011-2016 (pacientes adultos/pediátricos)

Si se consideran ambas distribuciones como series temporales tendremos los datos recogidos en la tabla 23.

Tabla 23. Factores estacionales (%) para los grupos pacientes adultos y pediátricos (periodo de 12 meses).

PERIODO	FACTOR ESTACIONAL (%)					
	ADULTOS			PEDIÁTRICOS		
	CONSUMO	GASTO	PRECIO MEDIO	CONSUMO	GASTO	PRECIO MEDIO
Enero	100,4	104,4	101,8	104,6	97,5	97,8
Febrero	96,5	85,6	92,6	85,0	80,1	96,5
Marzo	98,3	92,7	97,7	88,6	89,2	96,5
Abril	105,0	100,2	99,2	97,4	107,5	101,6
Mayo	103,6	111,2	102,7	109,4	115,4	111,6
Junio	88,5	88,2	99,1	98,4	101,6	100,3
Julio	103,0	106,5	104,6	104,4	104,6	98,6
Agosto	105,3	104,9	103,1	95,6	100,0	102,6
Septiembre	100,4	102,3	99,1	93,9	93,1	99,5
Octubre	101,7	107,4	103,2	114,7	112,8	100,6
Noviembre	94,0	87,3	93,5	105,2	102,5	97,5
Diciembre	103,3	109,2	103,4	102,8	95,7	97,0

1.3 DISTRIBUCIÓN EN FUNCIÓN DE LA FORMA FARMACÉUTICA

Todas las fórmulas magistrales elaboradas se engloban en 4 tipos (cápsulas, papeles, solución y suspensión). Ninguna de ellas manifiesta una preponderancia, ya que, todos los porcentajes se encuentran entre el 20 % y 30 % como se puede observar en la tabla 24.

Tabla 24. Tabla de frecuencias de las diferentes formas farmacéuticas elaboradas.

FORMA FARMACÉUTICA	FRECUENCIA	%
CÁPSULA	1884	22,6
PAPELES	2426	29,1
SOLUCIÓN	1752	21
SUSPENSIÓN	2282	27,3

En la figura 20, se observa la evolución anual de las fórmulas magistrales en función de la forma farmacéutica de administración oral utilizada. Como se puede apreciar en el caso de las cápsulas y la suspensión, la distribución del consumo es semejante al consumo global: incrementos mas o menos pronunciados desde 2011 a 2014 y decrece, como en casi todos los grupos analizados previamente, a partir de 2015. En el caso de los papeles y las soluciones, el rango del consumo entre años apenas supera las cien unidades. Se debe destacar que en el caso de los papeles el mayor consumo se produce el año 2015, que en el resto de las modalidades es un año en el que claramente disminuyen en el consumo.

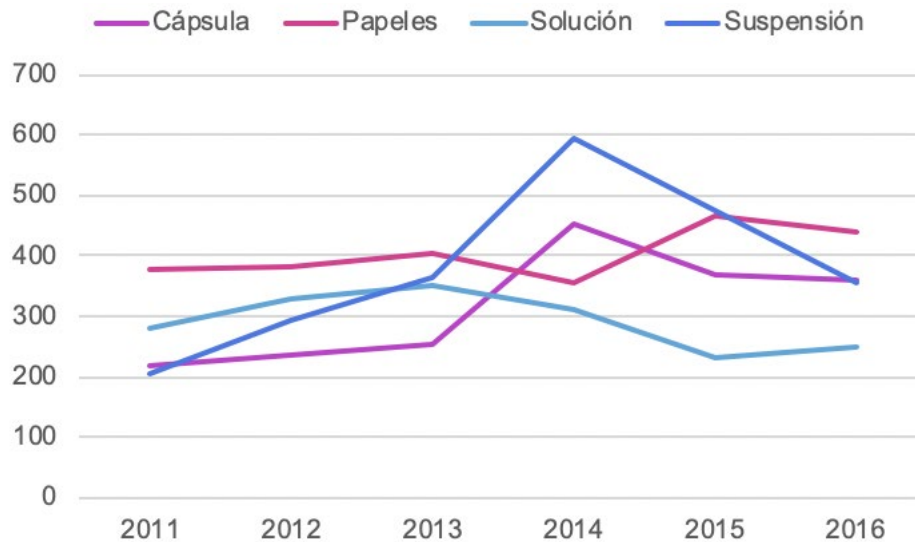


Figura 20. Evolución del consumo de fórmulas magistrales en función de la forma farmacéutica en el periodo 2011-2016

Al comparar las formas farmacéuticas con el tipo de paciente mediante la prueba de tipo χ^2 se obtiene un valor $\chi^2 = 5972,579$ ($Sig < 0,001$) que permite afirmar que ambas están relacionadas. En la tabla de contingencia (tabla 25), se puede comprobar que el paciente adulto consume fundamentalmente capsulas y papeles (por encima del 90%) mientras que las soluciones y suspensiones son mayoritarios (también por encima del 90 %) en el grupo de pacientes pediátricos.

Tabla 25. Tabla de contingencia de las formas farmacéuticas elaboradas en función del paciente.

TIPO DE PACIENTE	FORMAS FARMACEUTICAS			
	CAPSULAS	PAPELES	SOLUCION	SUSPENSION
ADULTO	1769	2182	207	85
PEDIATRICO	116	244	1544	2197

En la figura 21, se puede ver que el mayor gasto en formas farmacéuticas corresponde a las cápsulas, pasando de cerca de 10.000 euros/año, en el año 2013, a más de 21.000 euros/año en 2016. Además, las cápsulas tienen un valor medio más alto con una subida muy marcada a partir de 2014, ya que, pasan de costar de media 32 a casi 60 euros, lo que casi duplica su precio (figura 22).

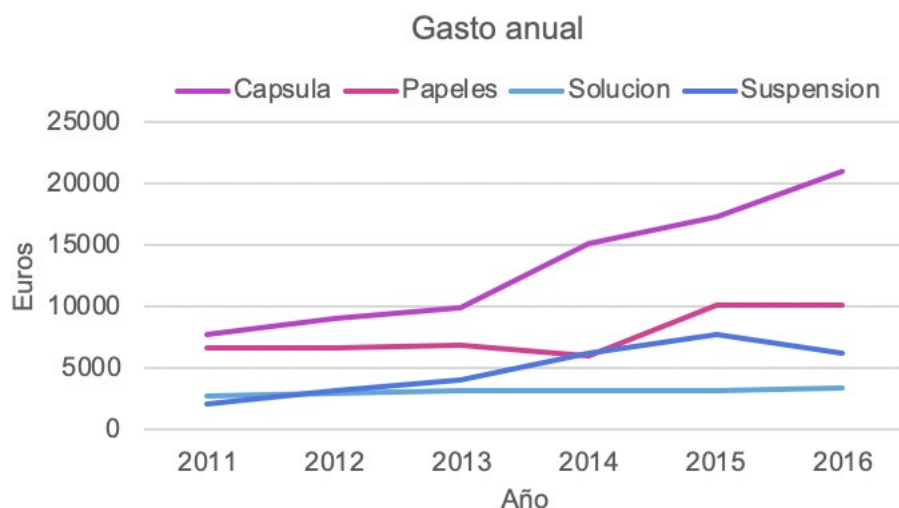


Figura 21. Distribución anual del gasto en euros, de las fórmulas magistrales en función de la forma farmacéutica en el periodo 2011-2016

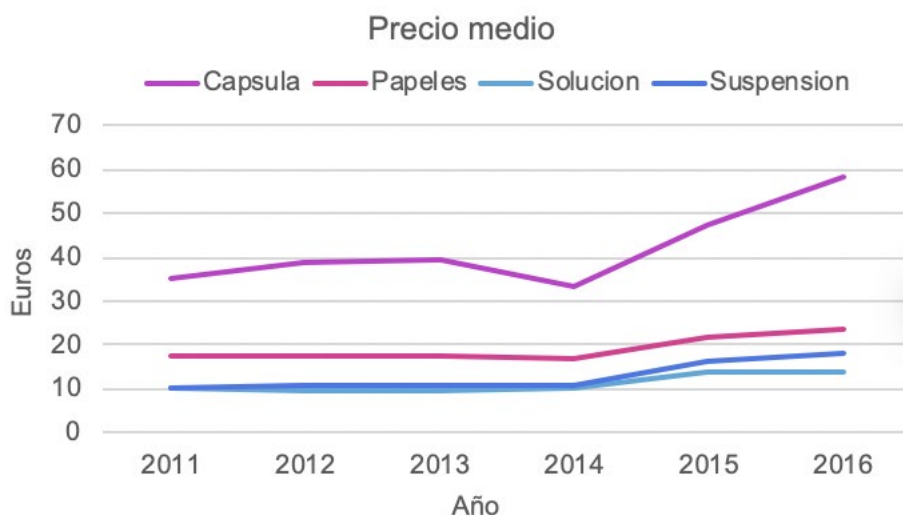


Figura 22. Distribución anual del precio medio en euros, de las fórmulas magistrales en función de la forma farmacéutica en el periodo 2011-2016

En la figura 23, se observa el desarrollo temporal del consumo de fórmulas magistrales por meses de las cuatro formas farmacéuticas. En la figura 24 el gasto y en la 25 el precio medio de las fórmulas teniendo en cuenta la forma farmacéutica. Al revisar las figuras se puede ver que, aunque el consumo es similar para las 4 formas farmacéuticas, en cuanto, al gasto y al precio medio hay diferencias importantes, ya que, en ambos casos, como cabría esperar, las cápsulas están muy por encima del resto.

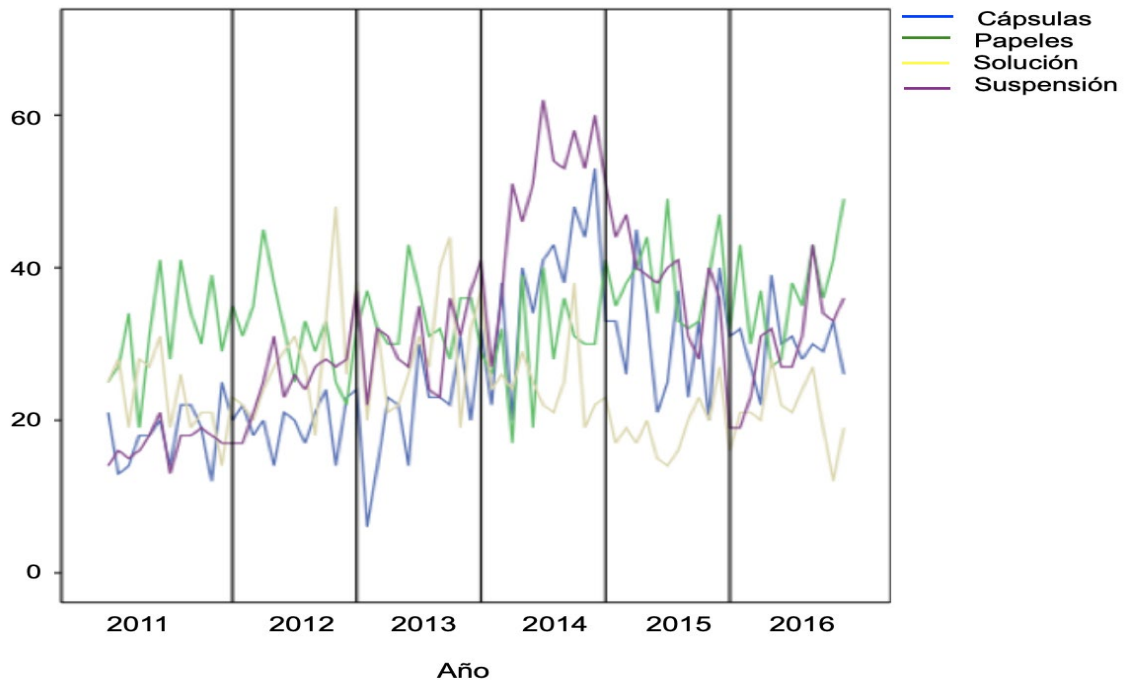


Figura 23. Evolución mensual del consumo de fórmulas magistrales teniendo en cuenta la forma farmacéutica.

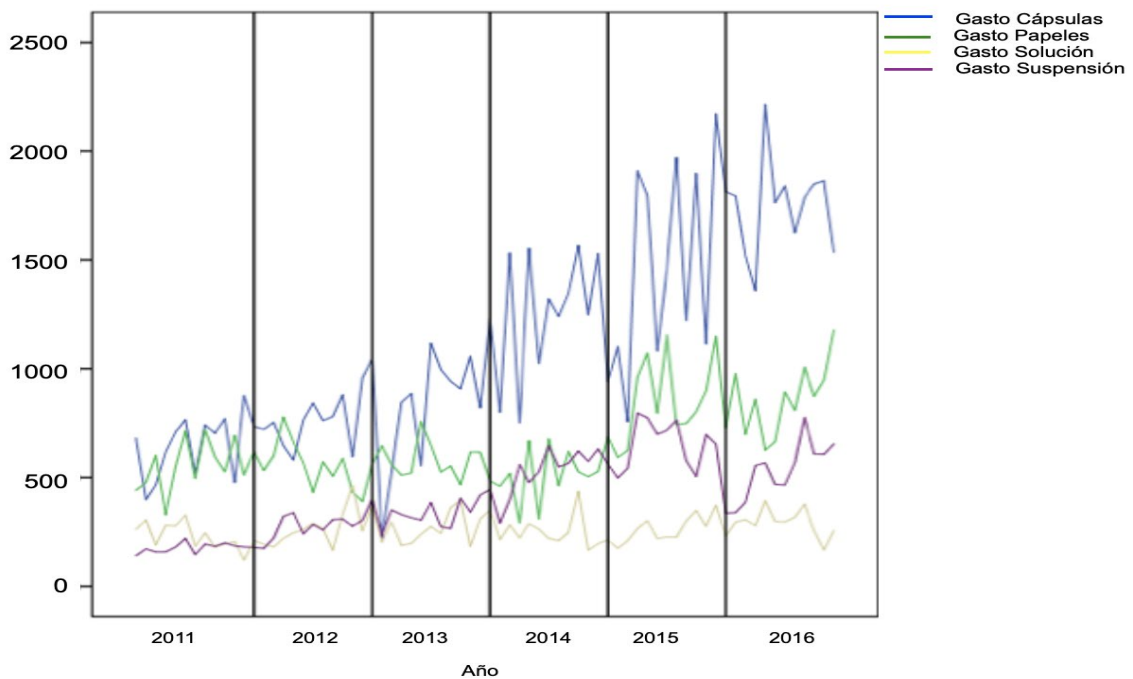


Figura 24. Evolución mensual del gasto en euros de las fórmulas magistrales teniendo en cuenta la forma farmacéutica.

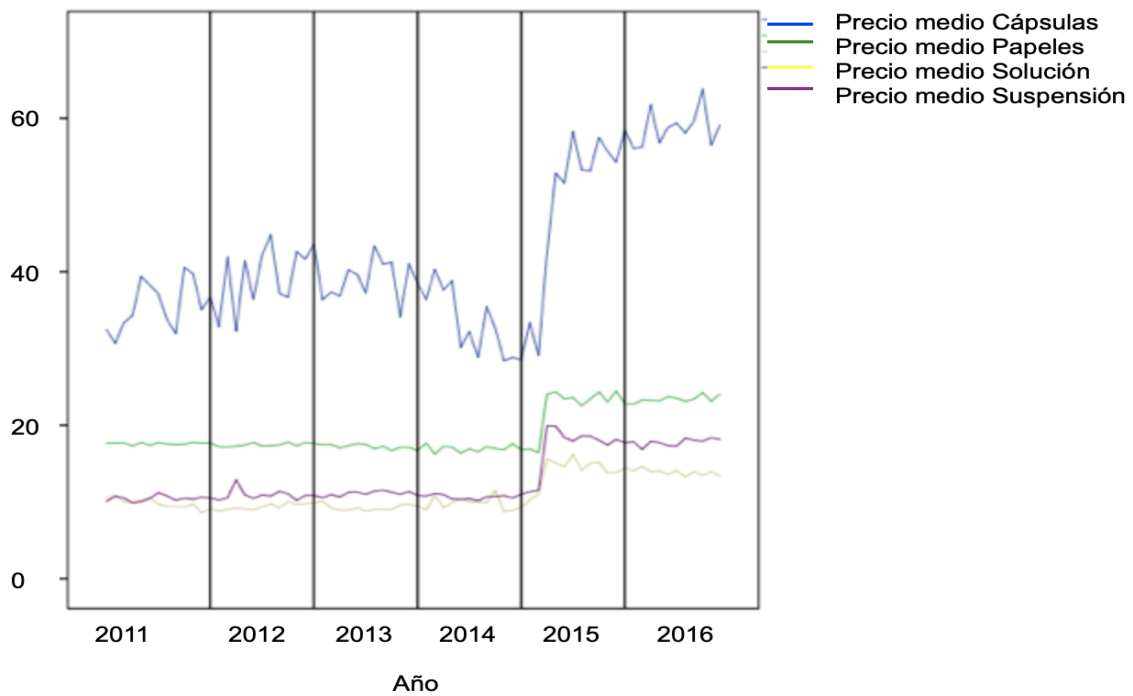


Figura 25. Evolución mensual del precio medio en euros de las fórmulas magistrales teniendo en cuenta la forma farmacéutica.

En las tablas 26, 27 y 28 se recogen factores estacionales, tanto del consumo como del gasto como del precio medio, de las distintas formas farmacéuticas. Se aprecia un aumento importante, tanto en el consumo como en el gasto de las soluciones en octubre.

Tabla 26. Factores estacionales para el consumo de fórmulas magistrales.

PERIODO	CAPSULAS	PAPELES	SOLUCION	SUSPENSION
Enero	106,0	100,9	113,2	101,0
Febrero	88,9	101,5	87,6	76,5
Marzo	84,1	103,3	94,5	96,0
Abril	96,0	102,9	88,4	109,7
Mayo	108,0	110,2	110,4	101,8
Junio	85,2	89,5	96,5	94,3
Julio	97,5	108,1	94,5	104,4
Agosto	111,7	96,7	92,0	102,3
Septiembre	102,2	98,3	98,9	98,6
Octubre	109,5	92,5	129,5	107,3
Noviembre	84,0	101,9	94,5	99,7
Diciembre	126,9	94,4	99,9	108,4

Tabla 27. Factores estacionales para el gasto de fórmulas magistrales.

PERIODO	CAPSULAS	PAPELES	SOLUCION	SUSPENSION
Enero	107,5	100,2	107,2	95,8
Febrero	84,0	98,3	82,4	73,9
Marzo	85,2	96,5	97,8	90,6
Abril	89,1	108,3	93,4	116,8
Mayo	119,3	112,7	116,5	109,5
Junio	85,0	93,1	97,3	97,6
Julio	103,3	110,6	95,3	105,6
Agosto	108,7	95,1	92,6	101,0
Septiembre	103,1	98,1	99,8	100,1
Octubre	113,6	93,5	131,7	107,6
Noviembre	80,7	100,4	89,4	95,6
Diciembre	120,5	93,3	96,5	105,8

Tabla 28. Factores estacionales para el precio medio de fórmulas magistrales.

PERIODO	CAPSULAS	PAPELES	SOLUCION	SUSPENSION
Enero	100,6	99,0	100,3	98,5
Febrero	91,7	98,6	96,6	96,8
Marzo	100,4	98,0	100,5	97,6
Abril	99,3	100,2	98,8	107,1
Mayo	105,5	100,4	100,3	100,9
Junio	98,2	101,7	101,4	98,6
Julio	101,5	100,8	101,1	101,0
Agosto	103,3	99,3	100,2	101,3
Septiembre	99,8	100,8	99,6	102,3
Octubre	103,8	100,8	103,0	100,2
Noviembre	97,6	99,3	100,5	95,7
Diciembre	98,4	101,0	97,6	100,0

1.3.1 Distribución por Forma farmacéutica dependiente del tipo de paciente.

Si se tiene en cuenta el tipo de paciente (adulto o pediátrico) a la hora de consumir fórmulas magistrales, se encuentra, que la formulas sólidas (cápsulas y papeles) son mayormente solicitadas por el paciente adulto. En cambio, el paciente pediátrico demanda otras formas de dosificación más fáciles de ingerir (solución y suspensión) como podemos observar en la siguiente figura 26.

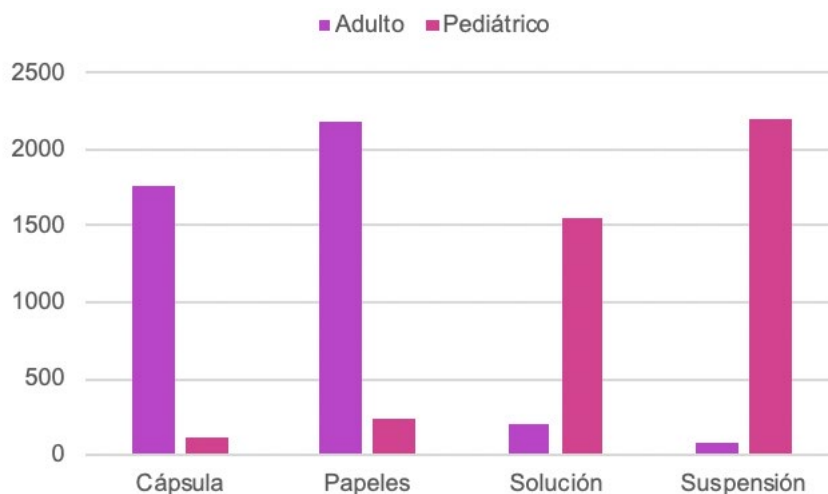


Figura 26. Distribución de las fórmulas magistrales en función de la forma farmacéutica y el tipo de paciente

1.3.1.1 PACIENTE ADULTO

El paciente adulto demanda mayoritariamente la forma de dosificación en papeles, con un 51,4 %, seguida de cápsulas 41,7 %. Ambas formas sólidas en conjunto corresponden con un 93,1 %, porcentaje muy distanciado de las fórmulas líquidas (solución 4,9 % y suspensión con un 2 %), como se puede observar en la figura 27.

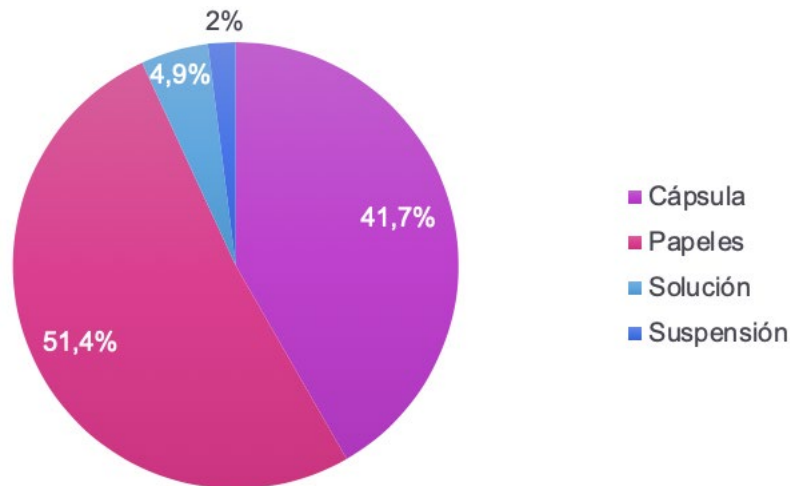


Figura 27. Porcentaje de distribución de las diferentes formas farmacéuticas elaboradas para el paciente adulto.

1.3.1.2 PACIENTE PEDIATRICO

Uno de los aspectos importantes, a tener en cuenta, a la hora de elaborar un medicamento para ser administrado a un paciente pediátrico, es la forma farmacéutica idónea según la edad.

La Agencia Europea del Medicamento en su documento “Reflection paper formulations of choice for the paediatric population”, muestra en una tabla las vías y formas farmacéuticas de administración conforme a las diferentes agrupaciones de edad exponiendo los diferentes grados de aceptación (67). En la tabla 29 se recoge parte del documento, son datos obtenidos en una muestra de aproximadamente 40 personas de diferentes países europeos, compuesta por pediatras hospitalarios, científicos, farmacéuticos y padres (67). La forma farmacéutica aceptable en todos los grupos de edad es la solución y suspensión.

Tabla 29. Forma farmacéuticas y grado de aceptación conforme a las diferentes agrupaciones de edad en el paciente pediátrico (67).

EDAD	SOLUCIÓN	SUSPENSIÓN	POLVOS	CAPSULAS
RECIENTE NACIDOS	2	2	1	1
RECIENTE NACIDOS A TÉRMINO (0 días- 28 días)	4	3	2	1
BEBÉS Y NIÑOS PEQUEÑOS (1 mes- 2 años)	5	4	2	1
NIÑOS PREESCOLAR (2- 5 años)	5	5	4	2
NIÑOS ESCOLAR (6- 11 años)	4	4	4	4
ADOLESCENTES (12- 16/18 años)	4	4	5	5

1. No aplicable, 2. Aplicable con problemas, 3. Aplicable pero no de elección, 4. Buena aplicabilidad, 5. Aplicación preferente/de elección

En Japón, en el año 2017, se realiza un estudio para valorar la aceptabilidad de la formulación oral. En el se puede observar, que al igual que en el estudio de EMA (67), las formas farmacéuticas líquidas (solución y suspensión) son las que mayor aceptación tienen en todos los grupos de edad, siendo la única aceptada en primeros meses de vida. El resto de formulaciones van aumentando su aceptabilidad conforme aumenta la edad del paciente (103).

En nuestro análisis se observa que mayoritariamente se formula suspensiones con un 53,6 % y soluciones con un 37,6 %. Ambas formas farmacéuticas líquidas en conjunto abarcan un 91,2 % de total de fórmulas magistrales destinadas al paciente pediátrico, hallándose alejadas de las formas de dosificación sólidas: papeles (polvos) 5,9 % y cápsulas 2,8 % como podemos observar en la figura 28.

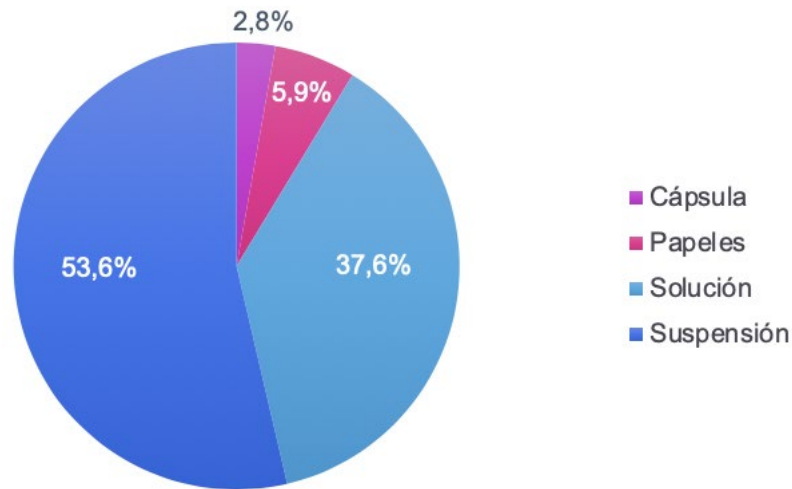


Figura 28. Porcentaje de distribución de las fórmulas magistrales elaboradas para el paciente pediátrico.

En un estudio llevado a cabo en el año 2000 (104), en diversos hospitales europeos, para recopilar información sobre las fórmulas magistrales más frecuentes utilizadas en niños se indica que:

- ❖ Dinamarca, Inglaterra, Irlanda, Noruega y Suecia formularon >60 % formas farmacéuticas líquidas (solución y suspensión)
- ❖ Finlandia, Italia y Escocia formularon principalmente papeles
- ❖ Bélgica, Croacia, Francia y Suiza preparan en su mayoría cápsulas
- ❖ Alemania, España y Eslovenia formularon más o menos a partes proporcionales cápsulas, papeles y formulaciones líquidas (solución y suspensión)

La información encontrada en su mayoría coincide con nuestro estudio, la forma farmacéutica líquida es la más demandada.

2 FINANCIACIÓN DE LAS FÓRMULAS MAGISTRALES.

El segundo criterio que se ha tenido en cuenta es como se financian las fórmulas magistrales consumidas.

2.1 ANÁLISIS EN FUNCIÓN DE LA RECETA PRESENTADA.

En este apartado se va a tener en cuenta, en primer lugar, el tipo de receta presentada por el paciente, en el que como se ha comentado en el apartado de material y métodos se va a considerar tres modalidades (receta privada, de mutualidad o del Sacyl). Como se puede observar en la figura 29, existe una gran diferencia entre los valores de las tres modalidades, los porcentajes varían entre el 2,7 %, de la modalidad mutualidad, y el 51,5 % de la modalidad Sacyl.

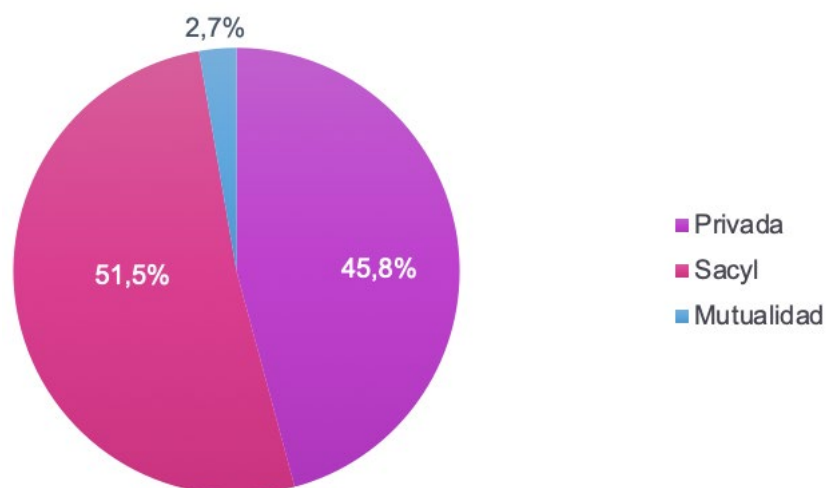


Figura 29. Distribución de las fórmulas magistrales en función del tipo de receta.

Hay que tener en cuenta que el número de recetas privadas puede estar aumentado de forma ficticia porque en algunos casos se han considerado como receta privada cuando se realizan a terceros y pueden pertenecer al Sistema Nacional de Salud, pero no se pudo identificar el tipo de receta aportada por el paciente (2315 pacientes).

En la figura 30, se puede observar como el gasto anual de las recetas privadas ascienden de forma continua entre los años 2011-2014, con un descenso marcado en los últimos tres años. En contra posición, se observa las recetas del Sacyl, en las que se produce una cierta linealidad entre los años

2011-2014, con algún altibajo, siendo destacado, el ascenso producido en los últimos tres años de estudio, coincidiendo el punto cumbre con el último.

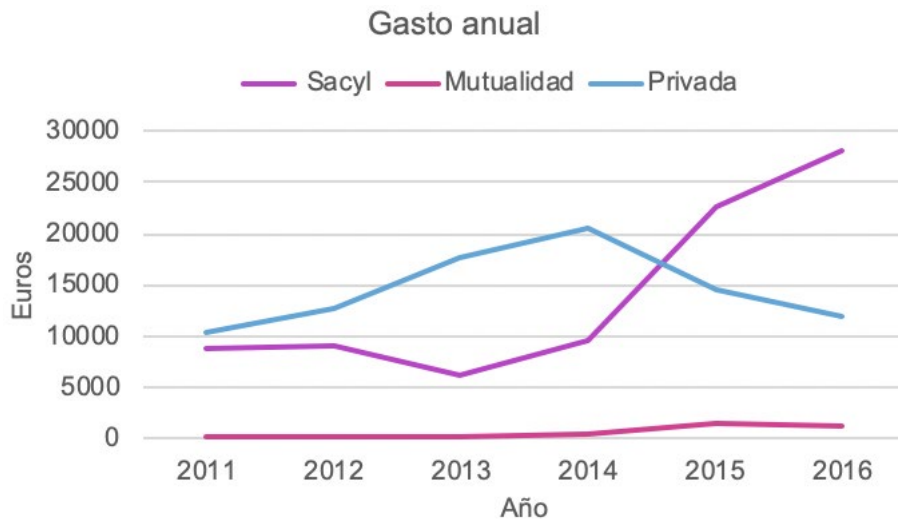


Figura 30. Distribución anual del gasto en euros, de las fórmulas magistrales en función de la receta médica presentada en el periodo 2011-2016

Por otro lado, si se observa el precio medio de las FM (figura 31) se puede ver como se produce un incremento continuo a partir del año 2014 influenciado, en parte, por los cambios legislativos producidos en abril de 2015.

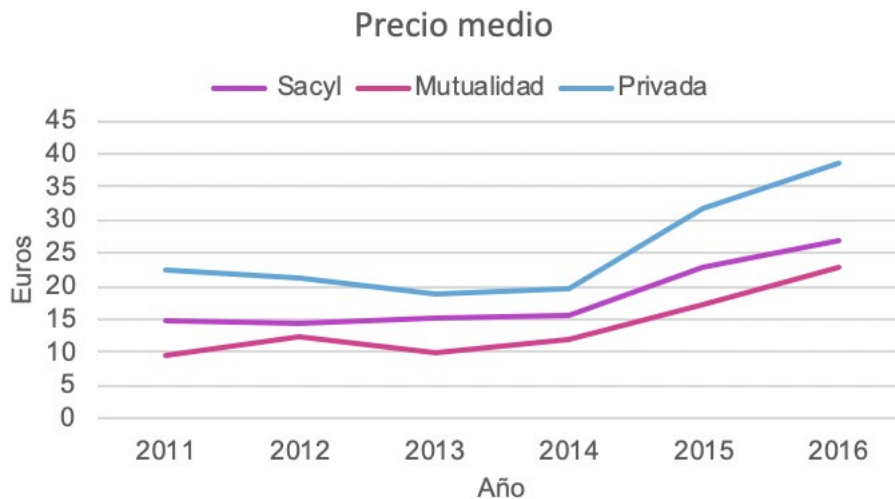


Figura 31. Distribución anual del precio medio en euros, de las fórmulas magistrales en función de la receta médica presentada en el periodo 2011-2016

2.1.1 ANALISIS DE LAS RECETAS DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD.

En nuestro estudio se observa (figura 32) que de las fórmulas magistrales financiadas, en las que el paciente aporta una receta del Sistema Nacional de Salud (SNS), el 95% de las recetas son pertenecientes al régimen público sanitario de Castilla y León (Sacyl) y un 5% pertenecen a pacientes del régimen especial de asistencia sanitaria de funcionarios públicos, englobada por la Mutualidad General de Funcionarios Civiles del Estado (MUFACE), del Instituto Social de las Fuerzas Armadas (ISFAS) y de la Mutualidad General Judicial (MUGEJU).

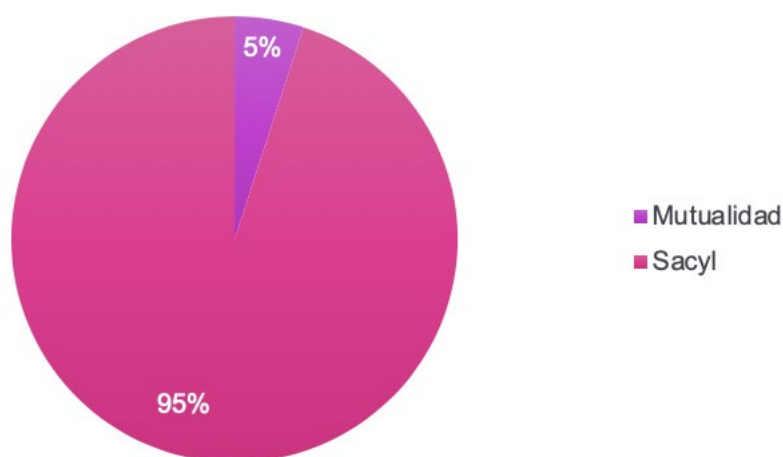


Figura 32. Porcentaje de distribución de las recetas del Régimen público sanitario vs Mutualidades

En las tablas 30, 31, 32 y 33 se recogen los datos relativos al número de fórmulas magistrales dispensadas y el número de tarjetas activas dentro de cada categoría. Los datos de las tarjetas activas se han obtenido a través de comunicación verbal con el director médico del Sacyl del área de salud León y del área del Bierzo en el caso del Sacyl y en el caso de las mutualidades de las memorias presentadas por cada organismo (Memorias MUFACE (2011-2016), Memorias ISFAS (2011-2016), Memorias MUGEJU (2011-2016)).

Tabla 30. Clasificación anual de las tarjetas activas del Sacyl en la provincia de León y fórmulas magistrales elaboradas en nuestro estudio solicitadas a través de una receta del Sacyl durante el periodo 2011-2016.

AÑO	TARJETAS TOTALES SACYL	RECETAS PRESENTADAS EN NUESTRA FARMACIA SACYL
2011	472052	606
2012	471371	625
2013	467576	410
2014	463642	616
2015	455715	993
2016	451443	1045

Tabla 31. Clasificación anual de las tarjetas activas de MUFACE en la provincia de León y fórmulas magistrales elaboradas en nuestro estudio solicitadas a través de una receta de MUFACE durante el periodo 2011-2016.

AÑO	TARJETAS TOTALES MUFACE	RECETAS PRESENTADAS EN NUESTRA FARMACIA MUFACE
2011	18812	8
2012	18757	5
2013	18571	9
2014	18389	40
2015	18111	18
2016	17860	2

Tabla 32. Clasificación anual de las tarjetas activas de ISFAS en la provincia de León y fórmulas magistrales elaboradas en nuestro estudio solicitadas a través de una receta del ISFAS durante el periodo 2011-2016.

AÑO	TARJETAS TOTALES ISFAS	RECETAS PRESENTADAS EN NUESTRA FARMACIA ISFAS
2011	11120	3
2012	11259	10
2013	11288	5
2014	11181	7
2015	11009	66
2016	10869	49

Tabla 33. Clasificación anual de las tarjetas activas de MUGEJU en la provincia de León y fórmulas magistrales elaboradas en nuestro estudio solicitadas a través de una receta de MUGEJU durante el periodo 2011-2016.

AÑO	TARJETAS TOTALES MUGEJU	RECETAS PRESENTADAS EN NUESTRA FARMACIA MUGEJU
2011	1131	0
2012	1170	0
2013	1159	0
2014	1157	0
2015	1160	3
2016	1142	0

En la figura 33, se puede observar la evolución anual de la relación entre el número de tarjetas activas y fórmulas magistrales dispensadas dentro de cada categoría.

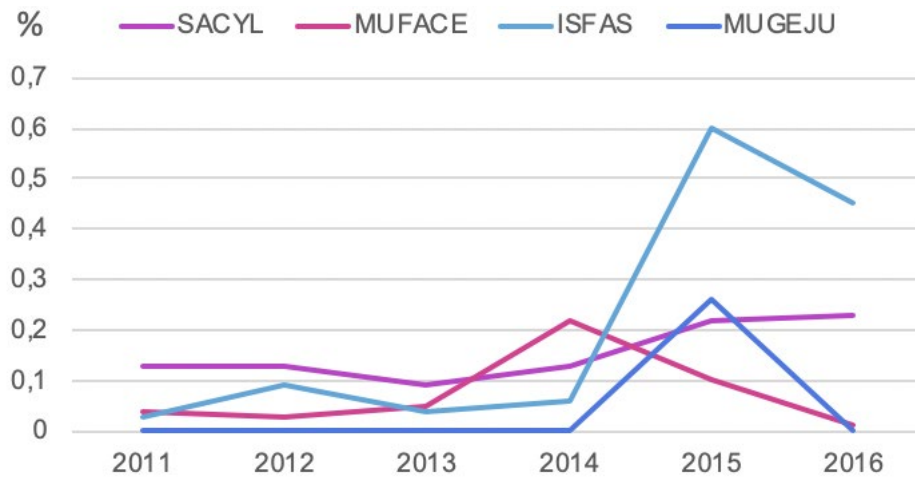


Figura 33. Evolución anual del porcentaje de distribución entre número de tarjetas activas y fórmulas magistrales dispensadas en cada una de las categorías

En la figura 34, se observa el desarrollo temporal por meses (de enero de 2011 a diciembre de 2016) del consumo de fórmulas magistrales prescritas en recetas del SNS o privadas.

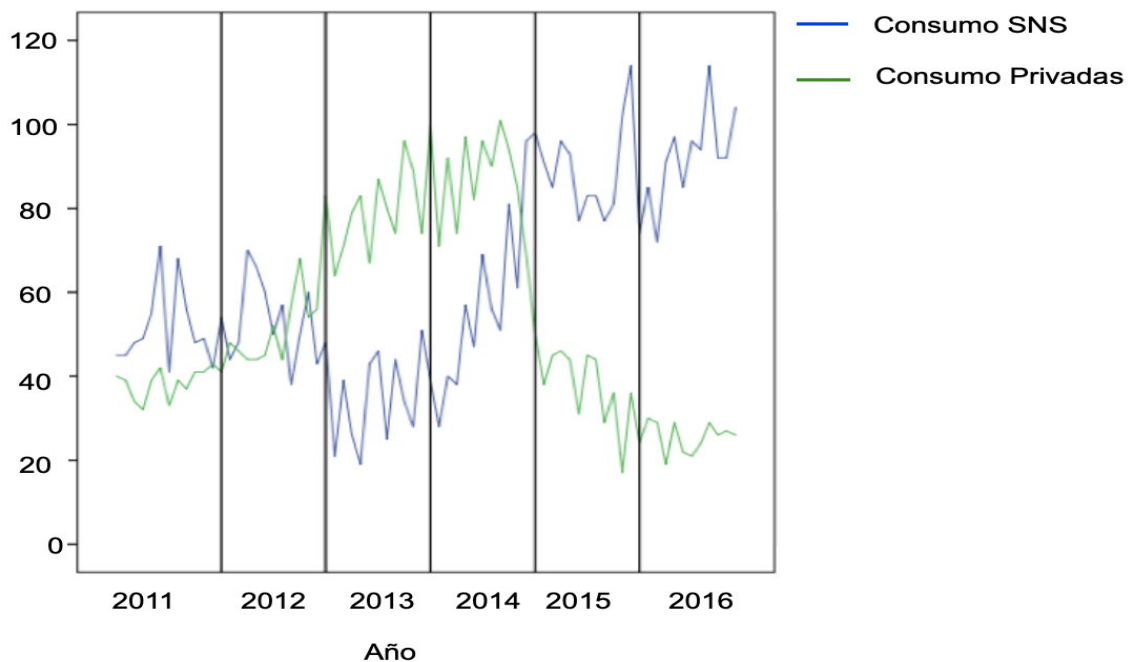


Figura 34. Evolución mensual del consumo de fórmulas financiadas por el Sistema nacional de Salud (Sacyl y Mutualidades) y por particulares durante el sexenio 2011-2016.

Por otro lado, en la figura 35 y 36 se aprecia el gasto total anual y el precio medio de las fórmulas magistrales dependiendo del tipo de receta presentada, es decir receta SNS o privada.

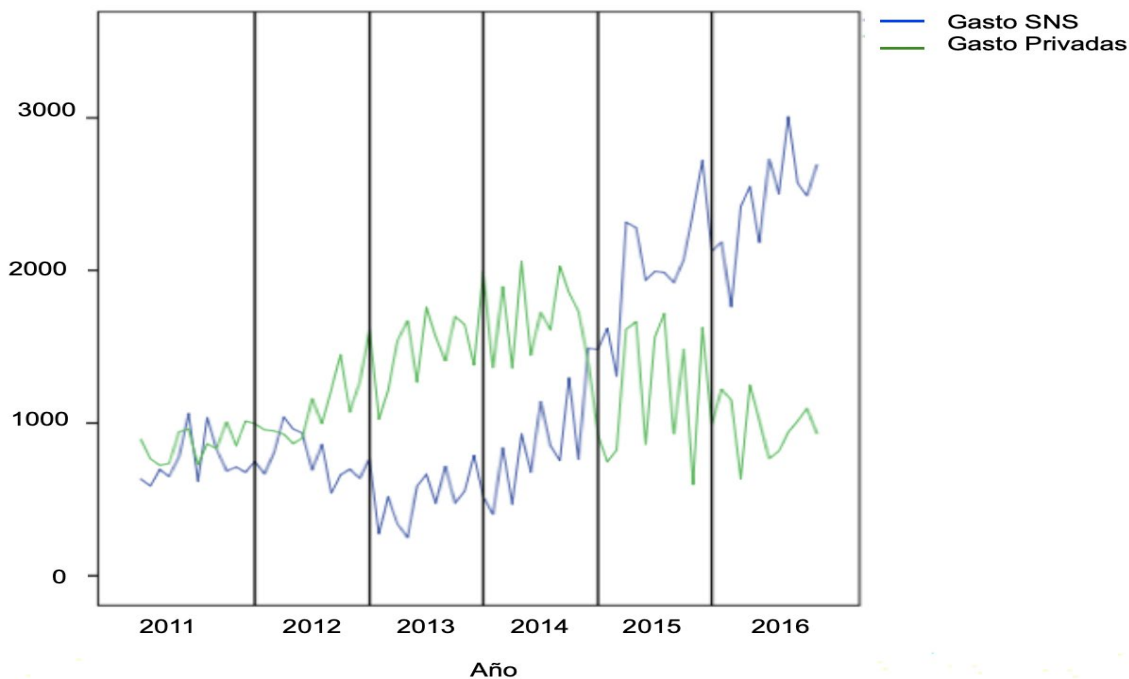


Figura 35. Evolución mensual del gasto en euros de las fórmulas magistrales financiadas por el Sistema Nacional de Salud (Sacyl y Mutualidades) y privadas durante el sexenio 2011-2016.

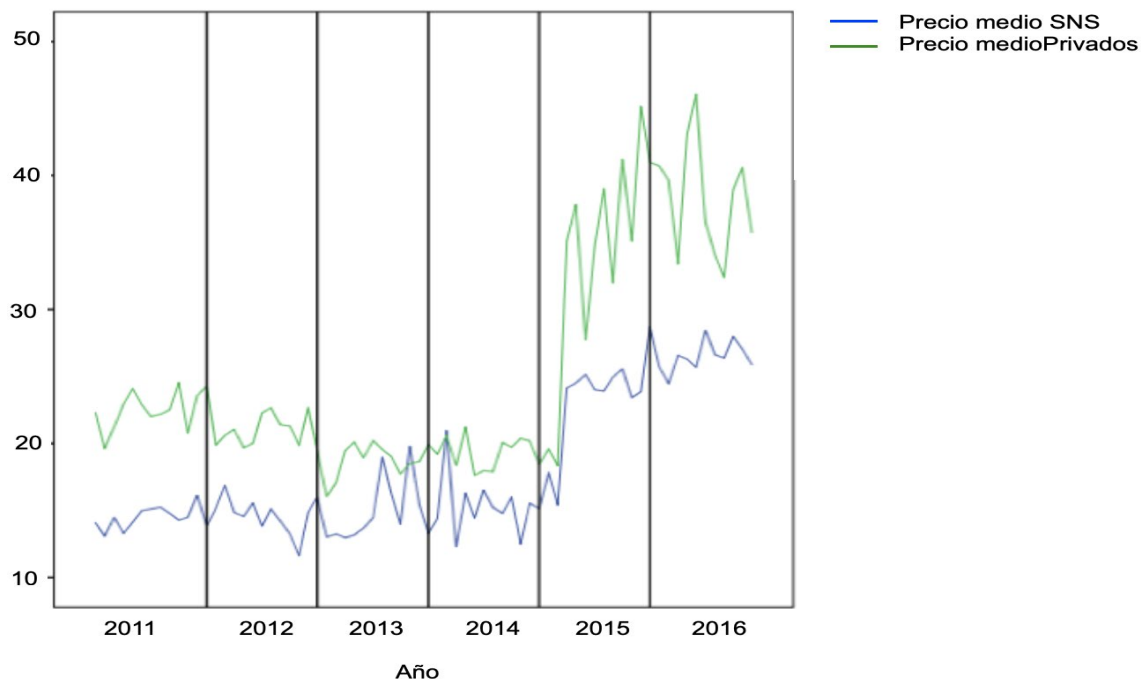


Figura 36. Evolución mensual del precio medio en euros de las fórmulas magistrales financiadas por el Sistema Nacional de Salud (Sacyl y Mutualidades) y por privada durante el sexenio 2011-2016.

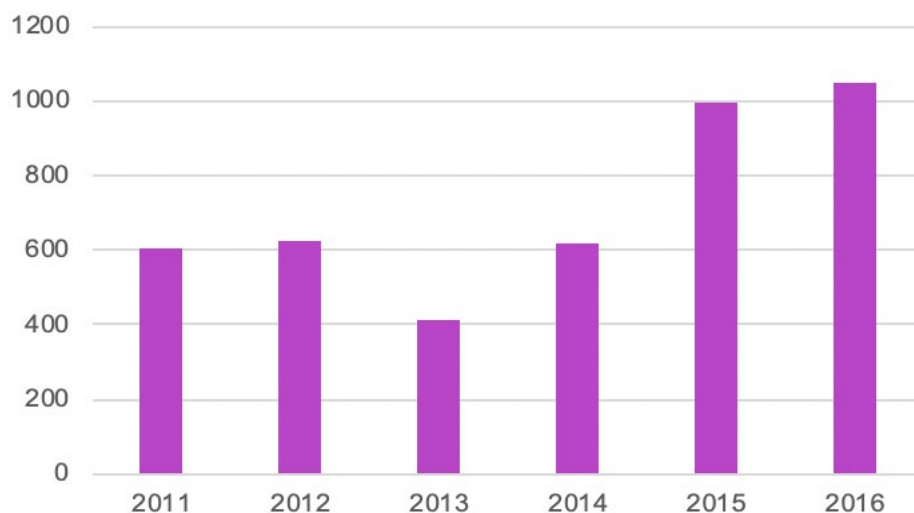
En la tabla 34, se recogen los factores estacionales de las fórmulas magistrales dispensadas con recetas del SNS o del privado.

Tabla 34. Factores estacionales de las fórmulas magistrales financiadas por el Sistema Nacional de Salud o por privada.

PERIODO	FACTOR ESTACIONAL (%)					
	SISTEMA NACIONAL DE SALUD			PARTICULARES		
	CONSUMO	GASTO	PRECIO MEDIO	CONSUMO	GASTO	PRECIO MEDIO
Enero	105,5	98,1	97,9	99,4	104,2	101,5
Febrero	81,8	80,3	98,2	95,5	86,4	90,9
Marzo	94,5	93,8	101,4	104,7	98,2	94,1
Abril	99,3	101,4	98,5	90,4	93,9	97,7
Mayo	110,7	117,4	101,6	105,8	120,1	108,7
Junio	99,2	102,1	100,5	88,0	85,0	95,0
Julio	104,5	107,2	104,6	103,2	102,4	101,2
Agosto	98,9	100,9	104,5	103,7	100,0	103,4
Septiembre	91,6	91,7	101,8	97,3	97,3	101,0
Octubre	97,1	93,3	98,4	114,4	116,6	105,4
Noviembre	97,8	98,3	91,9	100,1	94,6	96,1
Diciembre	118,9	115,5	100,7	97,6	101,4	105,0

2.1.1.1 Recetas del Régimen Sanitario Público (Sacyl)

El grupo más numeroso es el del régimen público sanitario de Castilla y León (Sacyl), en la figura 37 se refleja la evolución en el periodo 2011-2016.

**Figura 37.** Distribución anual de las fórmulas magistrales solicitadas por los pacientes del Sacyl

De acuerdo con la legislación vigente hasta el 30 de junio del 2012, en la figura 38, se puede observar que el 60,3 % de las fórmulas eran de las recetas de aportación del 40 %, mientras que el 39,7 % estaban exentas de aportación.

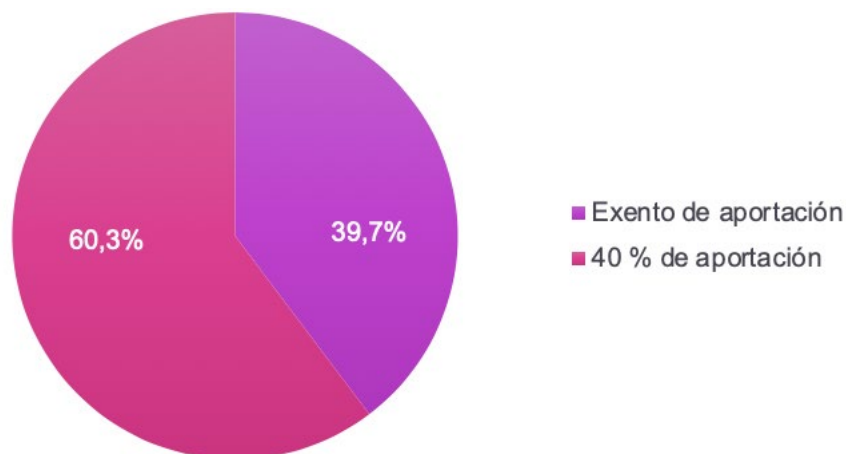


Figura 38. Porcentaje de distribución de las aportaciones de las recetas del Sacyl entre enero 2011 y junio 2012.

Atendiendo al cambio legislativo que entro en vigor el 1 de julio del 2012, en la tabla 35 se puede observar, que el mayor número de recetas son prescritas para los trabajadores activos TSI003 con un total de 1075 prescripciones lo que representa el 32 % del total, seguido del TSI 002 con 928 prescripciones (27,6 %), TSI 004 702 prescripciones (20,9 %), TSI activo desconocido 220 prescripciones (6,5 %) y TSI pensionista desconocido 81 prescripciones (2,4 %). Cabe destacar que pacientes con un TSI005 no solicitaron formulación de fármacos a través del Sistema Nacional de Salud.

Tabla 35. Porcentaje de distribución del número de recetas solicitadas de acuerdo al TSI asignado al paciente.

TSI	%
1	10,5
2	27,6
3	32
4	20,9
5	0
Activo desconocido	6,5
Pensionista desconocido	2,4

2.1.1.2 Análisis de las recetas pertenecientes a las mutualidades.

Analizando las recetas de los pacientes régimen especial de asistencia sanitaria de funcionarios, se observa que más de la mitad de las recetas son de funcionarios ISFAS con un 62,2 %, seguido de MUFACE 36.4 % y en último lugar MUGEJU con un 1.3 %. como se puede observar en la figura 39.

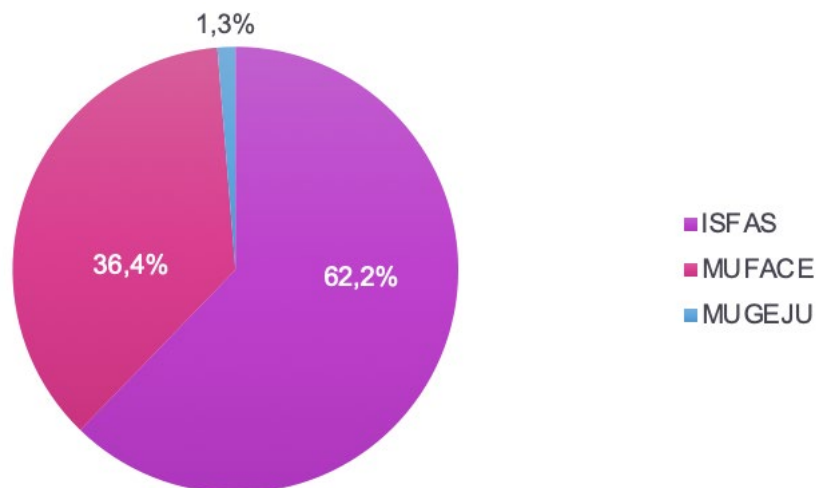


Figura 39. Porcentaje de distribución de las recetas de MUFACE, MUGEJU E ISFAS.

2.1.1.3 Análisis de las formulas magistrales con aportación reducida.

En este apartado de financiación, dentro del Sistema Nacional de Salud de Castilla y León, hay que tener en cuenta otro aspecto, que es la aportación reducida, pero que es una característica que solo se puede valorar desde la

entrada en vigor del anexo b el 1 de abril año 2015 (97) como ya indicamos en el apartado de material y métodos.

De las 2943 fórmulas magistrales elaboradas desde el 1 de abril de 2015 cuentan con aportación reducida 1171 (39,8 %). En la tabla 36 queda reflejado el número de fórmulas elaboradas con y sin aportación reducida en los años 2015 y 2016.

Tabla 36. Fórmulas magistrales financiadas con y sin aportación reducida.

AÑO	FÓRMULAS MAGISTRALES FINANCIADAS	
	CON APORTACIÓN REDUCIDA	SIN APORTACIÓN REDUCIDA
2015	485	767
2016	686	530

Se puede observar, además en la tabla 36, que existen diferencias significativas en el consumo de fórmulas magistrales con aportación reducida en los años 2015 y 2016 ($\chi^2=34,501$ (sig<0,001)).

Finalmente, al estudiar el gasto anual y el precio medio de las fórmulas magistrales financiadas que cuentan con aportación reducida (tabla 37, figura 40 y 41), se observa que presentan una tendencia ascendente. En cambio, al analizar las F.M. sin aportación reducida se aprecia un descenso en el gasto anual, en contraposición al precio medio que se incrementa (tabla 37, figura 40 y 41).

Tabla 37. Gasto anual y precio medio de las fórmulas magistrales financiadas con y sin aportación reducida

AÑO	GASTO ANUAL		PRECIO MEDIO	
	CON APORTACIÓN REDUCIDA	SIN APORTACIÓN REDUCIDA	CON APORTACIÓN REDUCIDA	SIN APORTACIÓN REDUCIDA
2015	13869	24706	28,6	23,4
2016	21699	19340	31,6	27,0

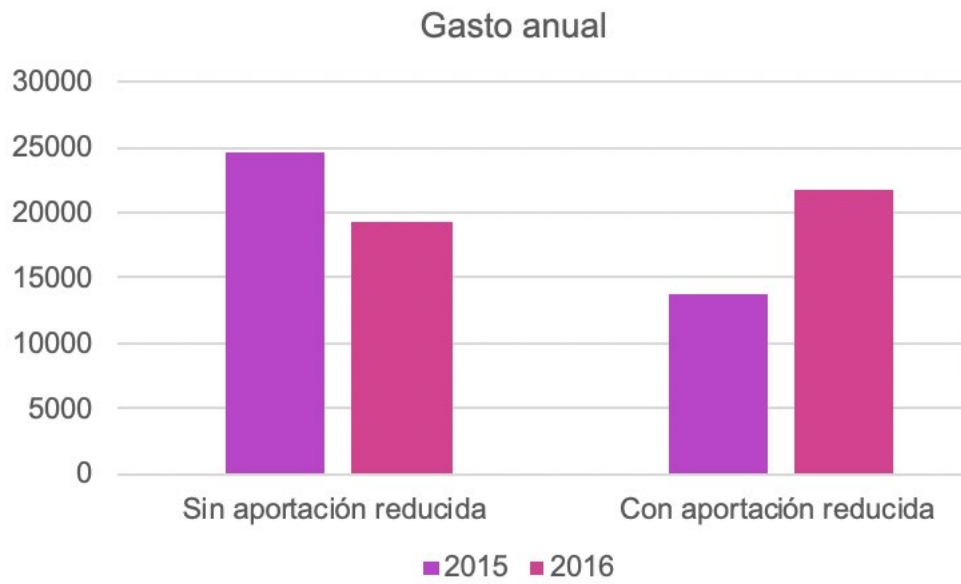


Figura 40. Distribución del gasto anual (en euros) de las Fórmulas magistrales financiadas con y sin aportación reducida.

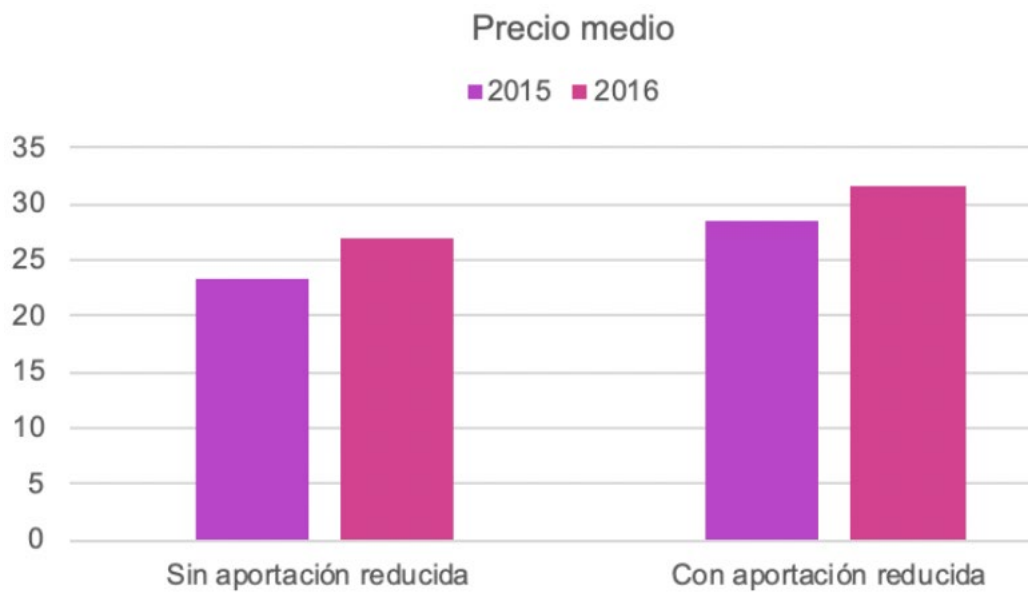


Figura 41. Distribución del precio medio anual (en euros) de las Fórmulas magistrales financiadas con y sin aportación reducida.

2.2 ANÁLISIS DE LAS FORMULAS MAGISTRALES SEGÚN SU CONDICIÓN DE FINANCIACIÓN.

No todos los pacientes presentaron recetas del Sistema Nacional de Salud para la financiación de las fórmulas magistrales, aunque estas si pudieran ser financiadas, ya que, en su defecto aportaron receta médica privada.

Excluyendo el tipo de receta presentada, atendiendo si cumplen o no cumplen los requisitos para ser financiadas, se puede observar en la tabla 38 que con los cambios legislativos no se produce un incremento significativo de las fórmulas magistrales que podrían ser financiadas.

Tabla 38. Distribución de las fórmulas magistrales financiadas y no financiadas en el periodo 2011-2016.

AÑO	NO FINANCIADAS	FINANCIADAS
2011	199	878
2012	280	959
2013	353	1018
2014	488	1226
2015	289	1252
2016	186	1216
Total	1795	6549

Analizando los porcentajes de fórmulas magistrales financiadas (no financiadas) cada año. Realizada la prueba de χ^2 para comparar las proporciones se obtuvo un valor $\chi^2=133,867$ (Sig<0,001) que nos permite afirmar que las proporciones por año son distintas. La menor proporción de fórmulas financiadas se tuvo el año 2014 (71,5 %), mientras que el mayor valor corresponde al año 2016 (86,7 %). Comparando dos a dos las proporciones se encuentran con los siguientes grupos de proporciones homogéneas (tabla 39).

Tabla 39. Grupos de proporciones homogéneas de la comparación de proporciones formulas financiadas/no financiadas.

AÑO	GRUPOS HOMOGÉNEOS			
	GRUPO 1	GRUPO 2	GRUPO 3	GRUPO 4
2014	71,5 %			
2013	74,3 %	74,3 %		
2012		77,4 %		
2015			81,2 %	
2011			81,5 %	
2016				86,7 %

Del total de fórmulas magistrales que se han analizado el 78,5 % de ellas pueden ser financiadas por el SNS. Al realizar la prueba exacta de Fisher para una proporción se obtiene para cada año (tabla 40).

Tabla 40. Tabla de la prueba exacta de Fisher para una proporción.

AÑO	% OBSERVADO	SIGNIFICACIÓN EXACTA	COMPARACIÓN CON 78,5%
2011	81,5	0,008	Superior
2012	77,4	0,182	Igual
2013	74,3	0,000	Inferior
2014	71,5	0,000	Inferior
2015	81,2	0,004	Superior
2016	86,7	0,000	Superior

Del total de fórmulas analizadas que pueden ser financiadas por el Sistema Nacional de Salud (78,5 %), un pequeño porcentaje (6,6 %) no han sido financiadas porque el paciente ha presentado una receta privada y un 30,3 % han sido elaboradas para terceros y no hay constancia del tipo de receta presentada por el paciente.

Si se observar el gasto anual (figura 42 y 43), se aprecia un gasto ascendente de las fórmulas financiadas y no financiadas hasta el año 2014. En cambio, a partir de este, se contrarrestan, produciéndose un descenso leve en

las fórmulas no financiadas, y un marcado ascenso en las financiadas, hasta el final del estudio.

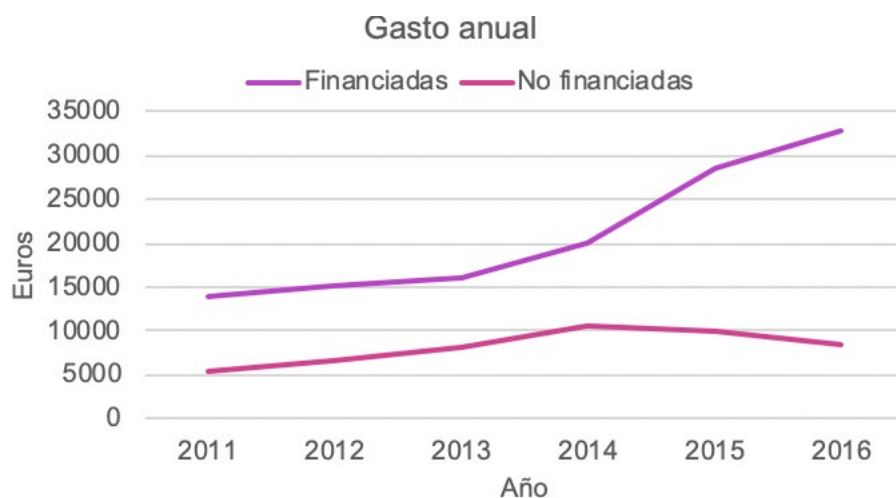


Figura 42. Evolución del gasto anual (en euros) de las fórmulas magistrales financiadas y no financiadas en el periodo 2011-2016.

Por otra parte, al realizar un estudio sobre el precio medio de las FM financiadas y no financiadas. En fórmulas magistrales no financiadas se produce un leve descenso hasta el año 2014, a partir del cual, se produce un incremento pronunciado hasta el final del estudio. En cambio, en las financiadas, se observa una evolución continúa hasta el año 2014, en el que comienza un ascenso moderado, hasta el 2016.

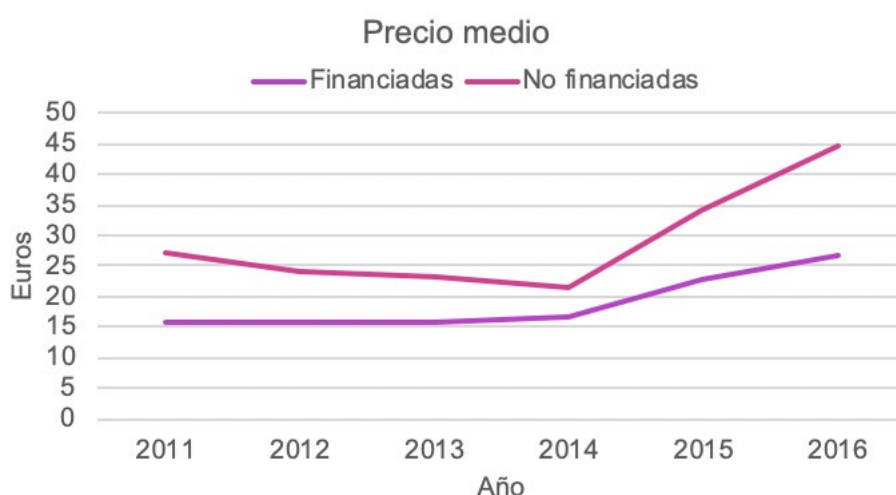


Figura 43. Evolución del precio medio (en euros) de las fórmulas magistrales financiadas y no financiadas en el periodo 2011-2016.

Si se observa su evolución mensual en estos años de estudio, de ambas series, se obtienen los gráficos que se exponen a continuación. En la figura 44 observamos el desarrollo temporal por meses (de enero de 2011 a diciembre de 2016) del consumo de fórmulas magistrales financiadas y no financiadas. En la figura 45 el gasto y en la 46 el precio medio mensual.

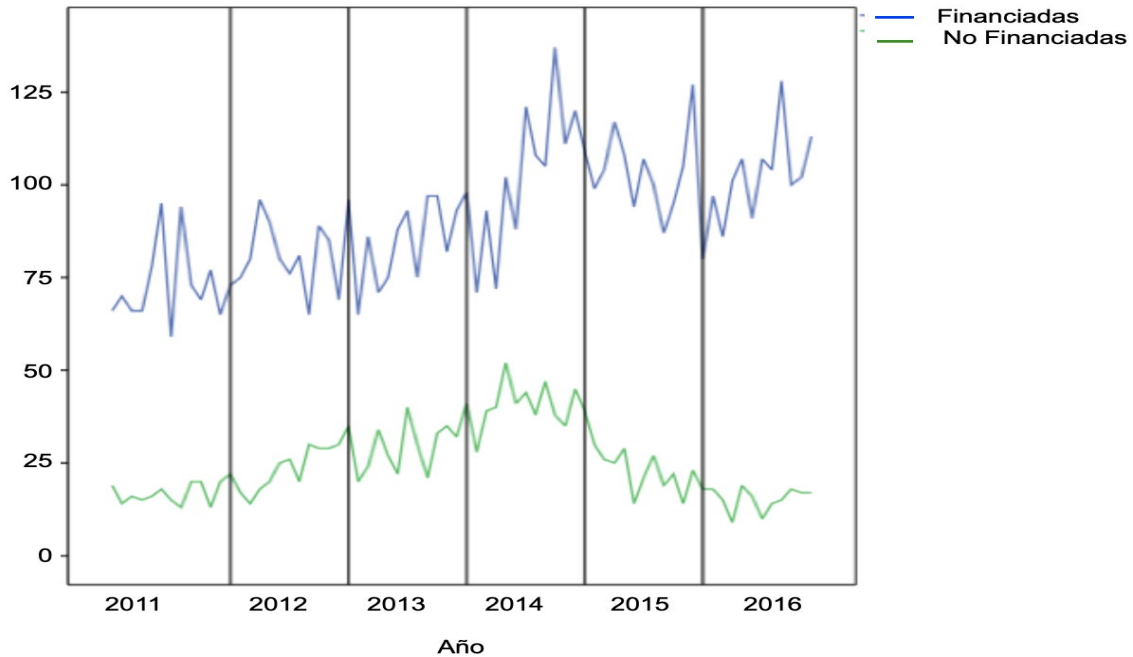


Figura 44. Evolución mensual del consumo de fórmulas magistrales financiadas y no financiadas durante el sexenio 2011-2016.

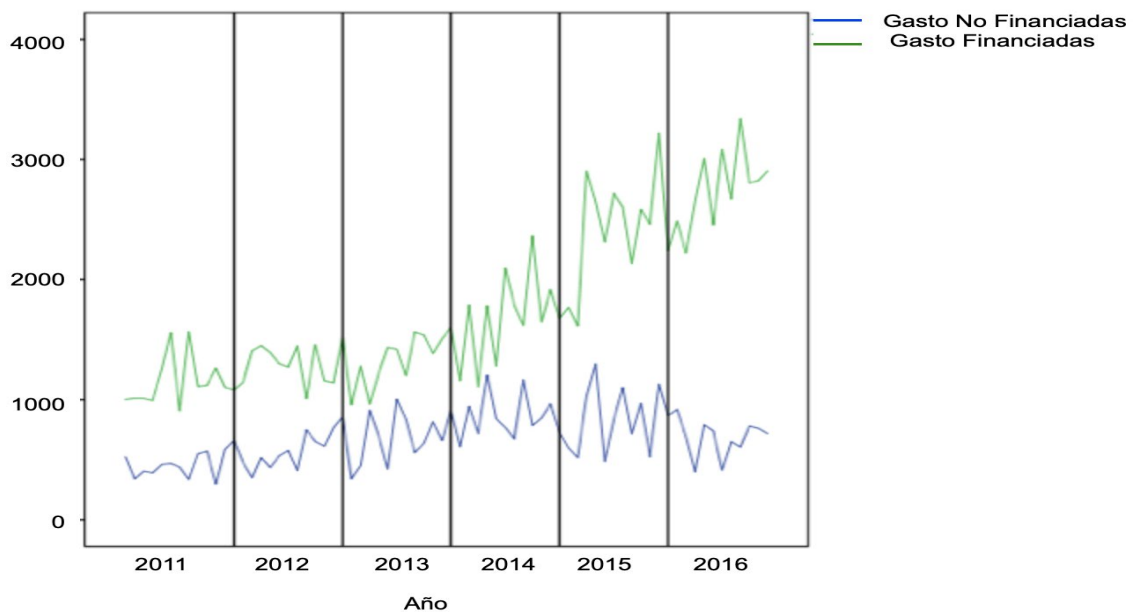


Figura 45. Evolución mensual del gasto en euros de las fórmulas magistrales financiadas y no financiadas durante el sexenio 2011-2016.

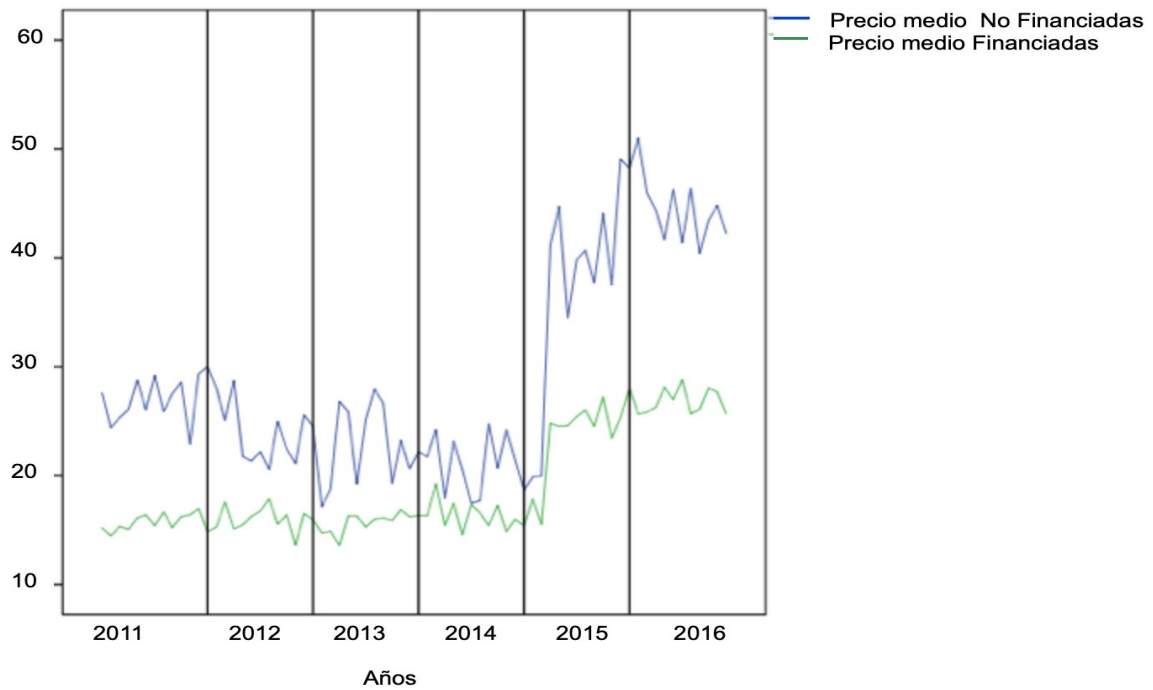


Figura 46. Evolución mensual del precio medio en euros de las fórmulas magistrales financiadas y no financiadas durante el sexenio 2011-2016.

Si se consideran los datos como una serie temporal, se pueden obtener los factores estacionales (periodo de 12 meses) que se representan en la tabla 41.

Tabla 41. Factores estacionales (periodo de 12 meses) para las fórmulas magistrales financiadas y no financiadas.

PERIODO	FACTOR ESTACIONAL (%)					
	FINANCIADAS			NO FINANCIADAS		
	CONSUMO	GASTO	PRECIO MEDIO	CONSUMO	GASTO	PRECIO MEDIO
Enero	101,8	95,7	97,9	117,1	119,0	104,9
Febrero	89,4	84,6	95,4	86,9	81,9	93,3
Marzo	99,9	100,9	100,8	85,9	76,5	93,5
Abril	98,6	97,0	95,1	92,6	103,9	108,4
Mayo	104,9	110,3	105,3	107,1	119,3	104,1
Junio	94,0	98,2	101,7	93,3	86,1	94,5
Julio	104,0	108,9	103,5	99,8	97,4	99,9
Agosto	101,4	108,4	105,1	92,4	91,3	95,6
Septiembre	95,3	91,5	97,4	107,7	110,5	107,6
Octubre	106,4	109,0	103,8	108,9	106,4	100,5
Noviembre	102,8	96,7	93,6	92,1	88,1	93,9
Diciembre	101,5	98,8	100,3	116,3	119,6	103,7

3 ELABORACIÓN A TERCEROS

Como se ha comentado en el apartado de material y métodos, la elaboración a terceros es toda formulación magistral elaborada en una farmacia para ser dispensa en otra, con el fin de que su destinatario tenga la mayor facilidad de acceso a la misma.

Al realizar el consumo total de fórmulas magistrales por año, teniendo en cuenta, la característica denominada terceros, que determina si la fórmula magistral la solicita otra oficina de farmacia (SI) o proviene de un paciente (NO) se obtiene la gráfica reflejada en la figura 47.

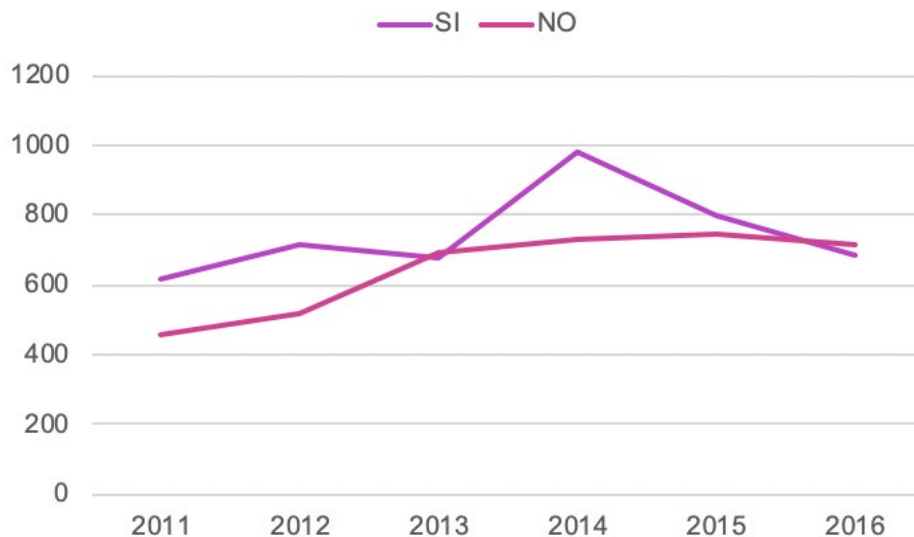


Figura 47. Evolución anual del consumo de fórmulas magistrales solicitadas directamente por el paciente en la farmacia elaboradora y las fórmulas magistrales solicitadas a través de otra oficina de farmacia.

En nuestro estudio, del total de fórmulas magistrales elaboradas casi la mitad (46,3 %) se remiten para ser dispensadas por otra oficina de farmacia. Como se puede observar en las figuras 48 y 49, no se aprecian casi diferencias ni en el gasto anual ni en el precio medio. En un estudio del año 2004 (105), ya se indica la tendencia al alza de la formulación magistral a terceros, pero en este estudio se analizan fórmulas tópicas y sistémicas. En otro estudio del año 2019 (106), se hace referencia a que cada vez menos farmacias elaboran fórmulas magistrales derivándolas a terceros.

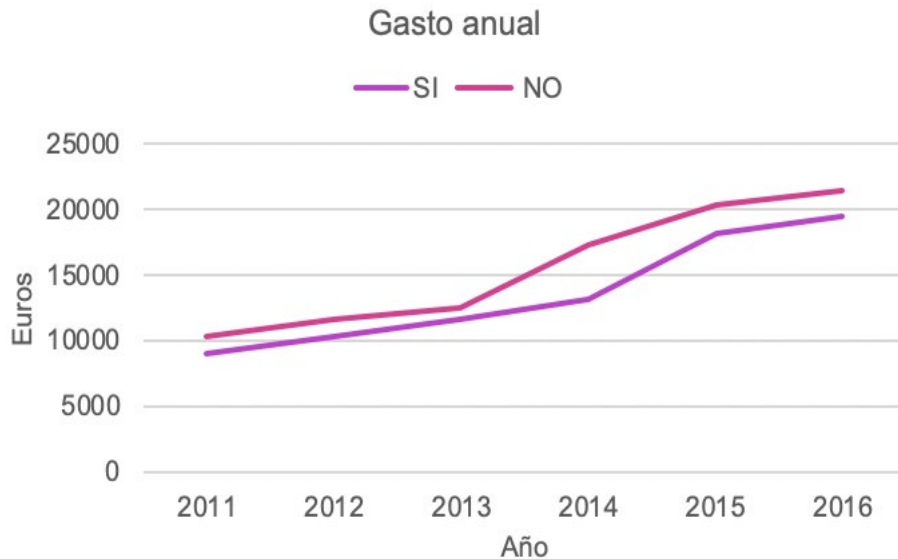


Figura 48. Evolución anual del gasto (en euros) de fórmulas magistrales solicitadas directamente por el paciente en la farmacia elaboradora y las fórmulas magistrales solicitadas a través de otra oficina de farmacia.

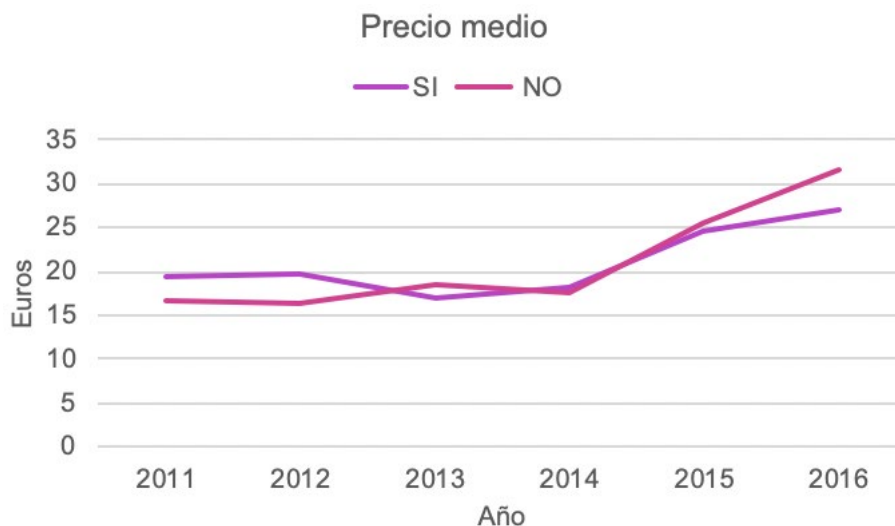


Figura 49. Evolución anual del precio medio (en euros) de fórmulas magistrales solicitadas directamente por el paciente en la farmacia elaboradora y las fórmulas magistrales solicitadas a través de otra oficina de farmacia.

Si se atiende al tipo de paciente que solicita la formulación, el paciente adulto es el que reclama principalmente este camino de dispensación, con un 71 %, frente al 29 % del paciente pediátrico. Por otro lado, si se analiza su evolución anual, el paciente adulto prácticamente no tiene variaciones entre los diferentes años de estudio. En cambio, el paciente pediátrico tiene un destacable incremento de su demanda, duplicándose prácticamente los dos primeros años

de estudio y manteniéndose relativamente estable los últimos años, como se puede observar en la figura 50.

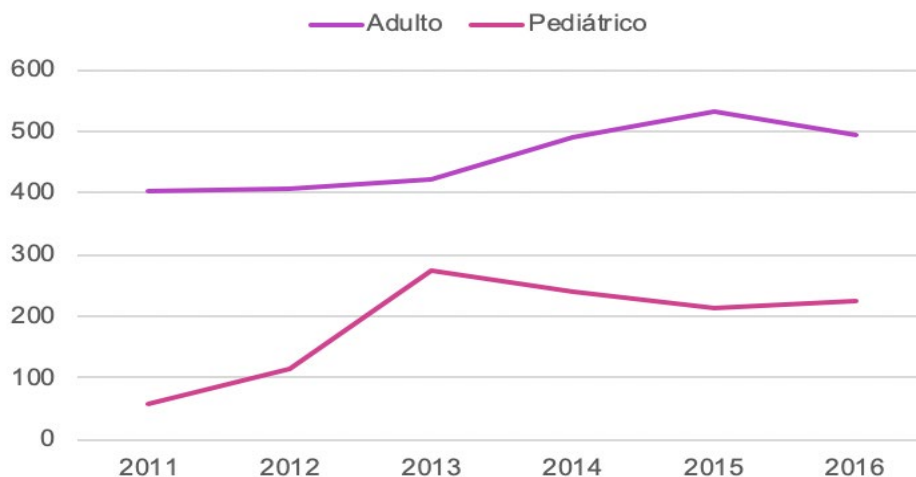


Figura 50. Distribución anual de las fórmulas elaboradas a terceros para el paciente adulto y pediátrico.

En las figuras 51, 52 y 53, se representan las series temporales por meses de las fórmulas magistrales elaboradas para otra oficina de farmacia o para los pacientes durante el periodo del estudio. Como se vio en el apartado de financiación, en la evolución anual del consumo, del gasto y del precio medio no existen cambios reseñables.

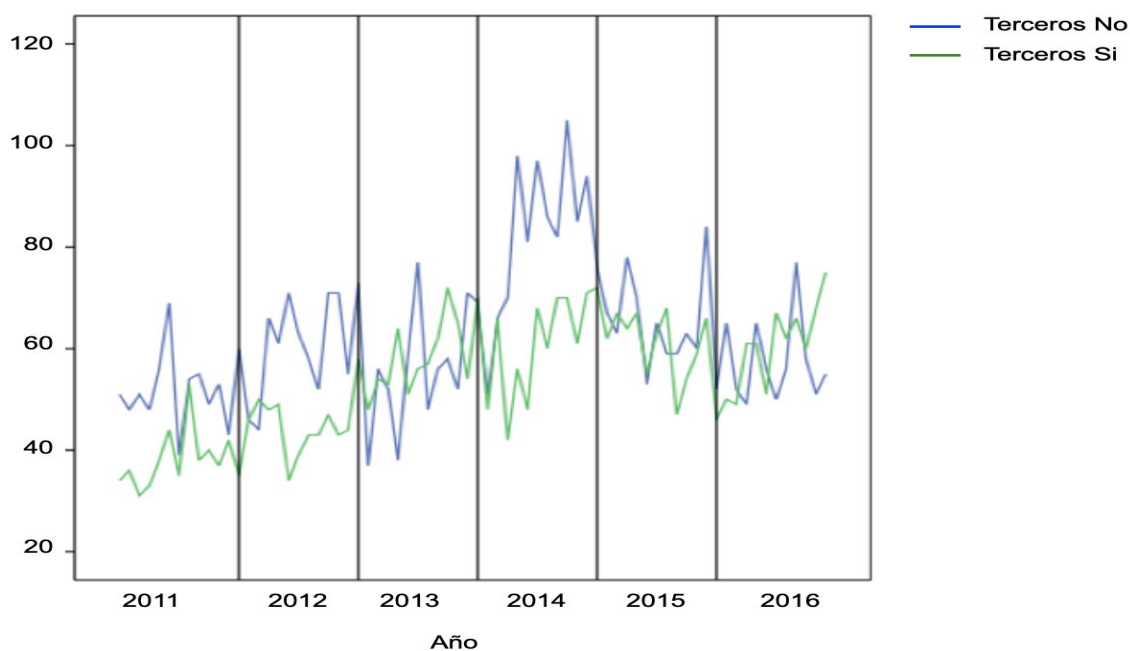


Figura 51. Evolución del consumo de fórmulas magistrales (elaboradas a terceros) durante el sexenio 2011-2016.

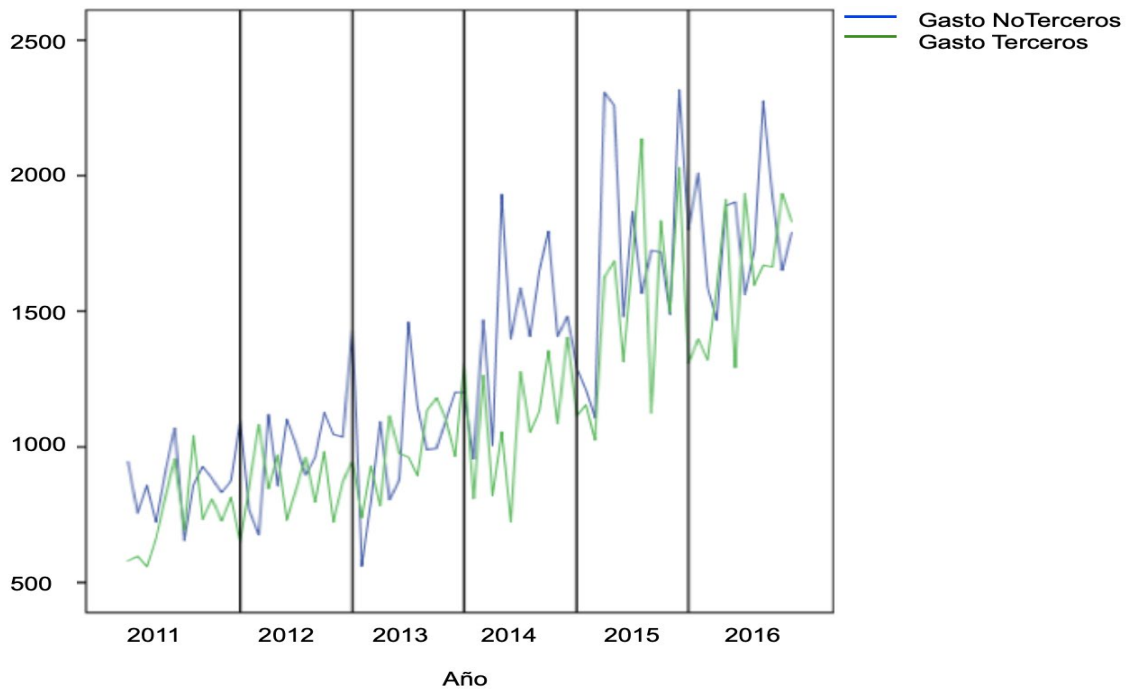


Figura 52. Evolución del gasto en euros de las fórmulas magistrales (elaboradas a terceros) durante el sexenio 2011-2016.

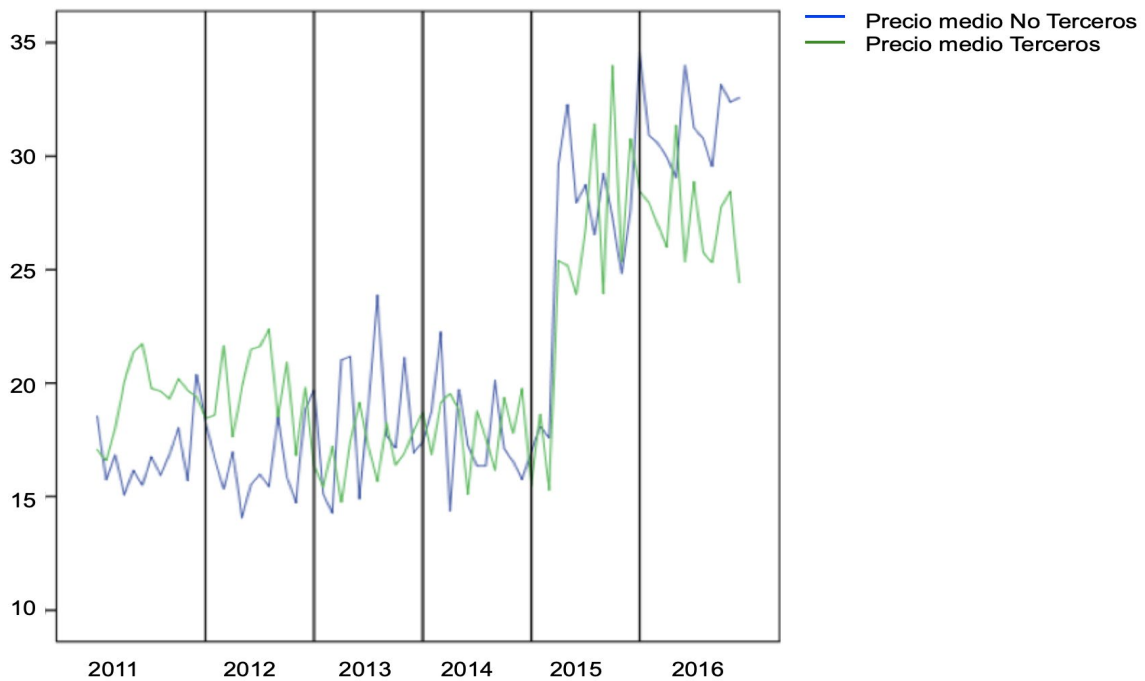


Figura 53. Evolución del precio medio en euros de las fórmulas magistrales (elaboradas a terceros) durante el sexenio 2011-2016.

Los porcentajes del factor estacional se recogen en la tabla 42. En ella quedan reflejados pequeños aumentos y descensos mensuales

Tabla 42. Factores estacionales para la característica de elaboración a terceros (periodo de 12 meses).

PERIODO	FACTOR ESTACIONAL (%)					
	TERCEROS			NO TERCEROS		
	CONSUMO	GASTO	PRECIO MEDIO	CONSUMO	GASTO	PRECIO MEDIO
Enero	103,6	92,0	94,5	105,3	109,6	106,3
Febrero	92,8	85,6	93,8	82,8	80,2	96,6
Marzo	105,8	102,4	100,7	89,5	82,1	91,6
Abril	101,8	94,4	97,1	98,9	104,9	106,5
Mayo	108,7	116,4	105,2	106,5	113,3	107,5
Junio	85,0	84,5	100,0	102,2	99,8	100,8
Julio	100,2	105,6	104,8	103,7	104,8	100,4
Agosto	102,8	114,3	104,1	98,2	97,4	96,2
Septiembre	98,7	95,3	94,4	97,1	102,0	106,4
Octubre	104,1	114,3	106,6	106,6	105,4	97,4
Noviembre	97,0	91,5	94,9	101,3	96,8	91,0
Diciembre	99,6	103,6	103,9	107,9	103,6	99,2

4 PRINCIPIOS ACTIVOS

Del total de principios activos utilizados en la elaboración de las fórmulas magistrales, nos encontramos que los 10 más utilizados son: el sodio bicarbonato 23,3 %, ranitidina (monofármaco) 10,8 % finasterida (monofármaco) 7,7 %, hidrocortisona 7,5 %, omeprazol 7,3 %, dexametasona 5,3 %, fosfato monosódico 5,2 %, captopril 4,1 %, cromoglicato 4 % y propranolol 3,1 %. Su distribución la podemos observar en la siguiente tabla 43.

Tabla 43.. Porcentaje de distribución de los 10 principios activos más demandados sobre el total de fórmulas magistrales elaboradas

PRINCIPIO ACTIVO	%
SODIO BICARBONATO	23,3
RANITIDINA	10,8
FINASTERIDE	7,7
HIDROCORTISONA	7,5
OMEPRAZOL	7,3
DEXAMETASONA	5,3
FOSFATO MONOSODICO	5,2
CAPTOPRIL	4,1
CRONOGLICATO DISODICO	4
PROPNOLOL	3,1

Se formulan un total de 93 sustancias como monofármacos o combinación. Observamos que tan solo 7 principios activos y el placebo son demandados tanto por el paciente adulto como el pediátrico, lo que representa un 8,6 % de coincidencia entre los dos grupos de población.

4.1 PACIENTE PEDIÁTRICO Y ADULTO

Para comenzar la exposición de esta parte de resultados se comentan los principios activos formulados para los dos grupos de pacientes, adulto y pediátrico, para después evaluar el resto de las sustancias activas en el grupo de pacientes para el que han sido prescritas.

Estos principios activos demandados por ambos grupos de población son:

- ❖ **Cimetidina:** Como monofármaco 0,6 %, en combinación 0,01 %
- ❖ **Cloruro sódico:** 0,4 %,
- ❖ **Dexametasona:** 5,3 %,
- ❖ **Etinilestradiol:** 0,04 %
- ❖ **Fosfato monosódico:** 5,2 %,
- ❖ **L-tiroxina:** Como monofármaco: 0,5 %, en combinación 0,05 %
- ❖ **Placebo:** 0,1 %
- ❖ **Ranitidina:** Como monofármaco 10,8 % (exclusivamente paciente pediátrico), en combinación 0,7 % (exclusivamente paciente adulto).

La cimetidina, cloruro sódico y fosfato monosódico, son demandados en porcentajes próximos al 50 %, por ambos tipos de pacientes. El etinilestradiol es formulado 66,7 % para el paciente adulto frente al 33,3 % del pediátrico. En cambio, la dexametasona, L-tiroxina y placebo son demandados en mayor porcentaje por el paciente adulto (98 %, 81,2 % y 80 % respectivamente) que para el pediátrico (2 %, 18,8 % y 20 % respectivamente). Sin embargo, la ranitidina es formulada especialmente para el paciente pediátrico con un 99,3 % como podemos observar en la figura 54.

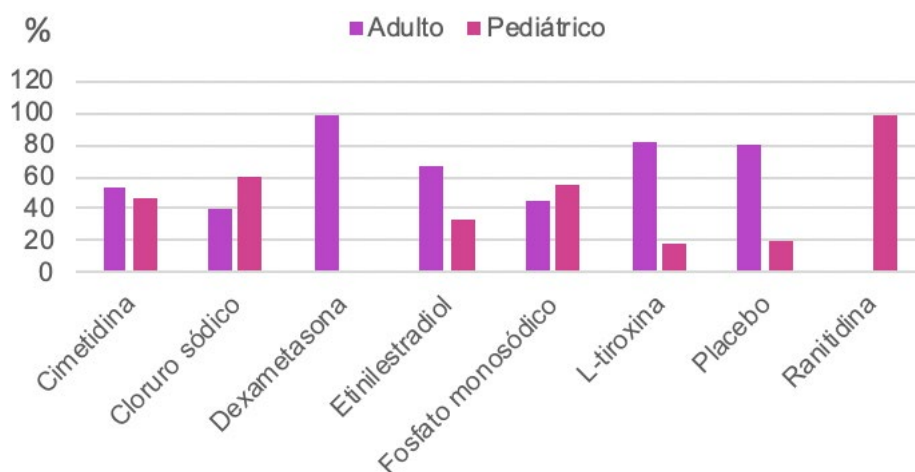


Figura 54. Porcentaje de distribución de la demanda para cada uno de los principios activos comunes entre el paciente adulto y pediátrico.

A continuación, se van a analizar individualmente cada uno de los principios activos comunes para ambos grupos de población estudiados.

4.1.1 Cimetidina:

Hasta el año 2011, la cimetidina se hallaba comercializada en forma de comprimidos, pero en ese año, deja de comercializarse en nuestro país (107). Por lo que a los pacientes que se les prescribe por primera vez, a partir de su baja comercial, o que ya estaban en tratamiento y debían seguir con el mismo, requerían una fórmula magistral. En este caso, para el paciente adulto la forma farmacéutica fue cápsula (100 %), sin embargo, para el paciente pediátrico la forma farmacéutica fue suspensión (100 %).

Las principales indicaciones de la cimetidina son para patologías digestivas, prescribiéndose en un periodo corto de tiempo: el tratamiento de úlceras gástricas benignas y úlceras duodenales activas y a largo plazo: en la profilaxis de la úlcera duodenal, estados de hipersecreción gástrica, reflujo gastroesofágico, dipepsia persistente y estados patológicos de hipersecreción, tales como el síndrome de Zollinger-Ellison (66).

Para el paciente adulto, se utilizó como monofármaco, en el tratamiento de las patologías descritas, pero en un caso se incorporó a otro principio activo; hidroxizina (antihistamínico H₁). Si la hidroxizina se asocia a la cimetidina (antihistamínico H₂), se ha visto que es más efectiva para el tratamiento de urticaria crónica, que utilizando únicamente los antihistamínicos H₁, sin combinación (108).

En el paciente pediátrico, su indicación fue en todos los casos para el tratamiento del molusco contagioso. En un estudio del año 1996 (109), con 13 pacientes a los que se les administró cimetidina oral 40 mg/kg/día, se observó mejoría completa en 10 de los 13 pacientes. Si bien, en otro estudio del año 2001, al comparar el tratamiento con placebo (doble ciego cimetidina oral 35 mg/kg/día durante 12 semanas), no se observaron diferencias significativas entre los dos grupos, placebo y tratamiento, por lo que los autores propusieron que podía ser por una resolución espontánea de la lesión (110). Aun así, se ha seguido prescribiendo, con este fin. Además, en un artículo posterior, del año 2004, se propone el uso de la cimetidina a dosis de 30-40 mg/kg/día distribuidas en 2-3 tomas durante 2 a 3 meses (111).

El hecho de que se haya seguido prescribiendo la cimetidina para este uso probablemente se deba a que resulta ser un tratamiento indoloro, comparado con otras terapias, siendo una ventaja para su utilización en el paciente pediátrico (111).

4.1.2 Cloruro sódico

Este principio activo es demandado en 3 formas de dosificación: cápsula, papeles y solución. El paciente adulto solicita: cápsulas 40 %, papeles 60 %. Para el paciente pediátrico se formuló exclusivamente en forma de solución 100 % como podemos observar en la figura 55.

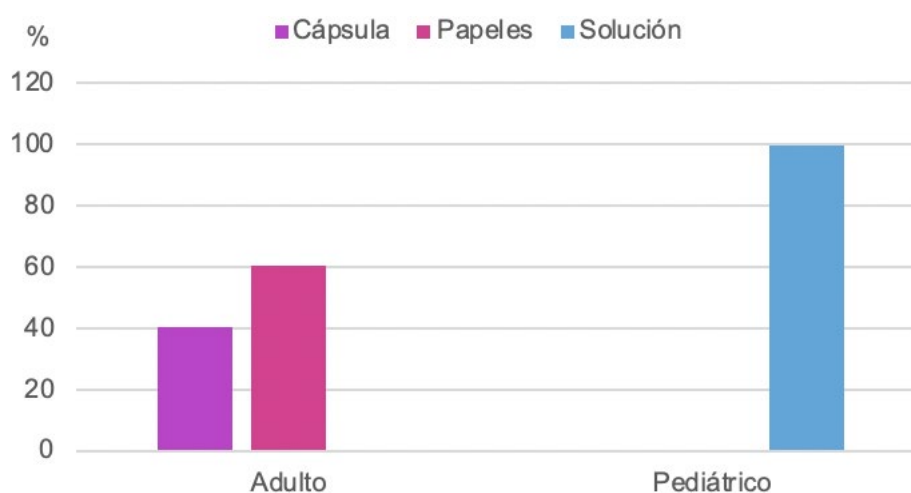


Figura 55. Porcentaje de distribución de las formas farmacéuticas elaboradas con cloruro sódico para el paciente adulto y pediátrico.

4.1.3 Dexametasona

La dexametasona no se halla comercializado en forma líquida para administración oral (112). Se puede elaborar tanto una solución como una suspensión, puesto que en el mercado encontramos, la dexametasona base que no es soluble en agua, por lo que su uso da lugar a una suspensión. En cambio, si se utiliza la dexametasona-21-fosfato podemos obtener una solución, al ser en forma de sal. A la hora de realizar la fórmula magistral y utilizar esta sal hay que tener en cuenta, la dosis de equivalencia (1 mg dexametasona (base) equivalen a 1,3 mg dexametasona-21-fosfato) (113).

Por el contrario, la forma sólida de este principio activo, si está comercializado en comprimidos, a la dosis de 1 mg, 4 mg y 8 mg (112),. En el año 2014, se produjo en España un desabastecimiento (114), teniendo también problemas para su obtención por vía de medicamentos extranjeros, por lo que su dispensación se realizó a través de la formulación magistral, generalmente en forma de cápsulas.

En nuestro estudio fue elaborado en 3 formas farmacéuticas: solución, suspensión y cápsulas. Para el paciente adulto en las 3 formas: solución 39,7 %, suspensión 17,6 % y cápsula 42,7 %. En cambio, para el paciente pediátrico se utiliza, la forma líquida en suspensión al 100 % (figura 56).

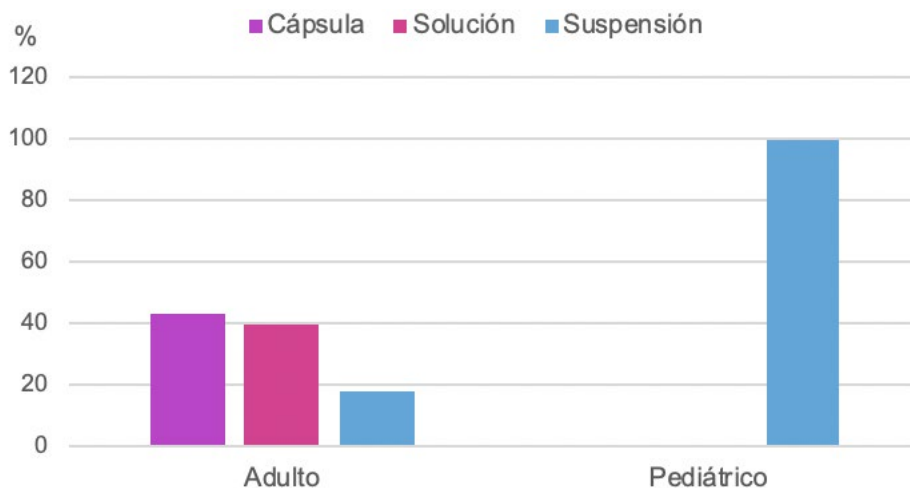


Figura 56. Porcentaje de distribución de las formas farmacéuticas elaboradas del principio activo dexametasona para el paciente adulto y pediátrico.

4.1.4 Etinilestradiol

Este principio activo fue demandado en su totalidad, tanto por el paciente adulto como por el pediátrico en forma de cápsula. La diferencia entre ambos fue la cantidad de etinilestradiol que contenía la cápsula, para el paciente adulto fue de 1mg cápsula frente al 0,1mg para el pediátrico.

4.1.5 Fosfato monosódico

El fosfato monosódico fue formulado en dos formas farmacéuticas cápsulas y papeles. El paciente adulto demanda ambas formas, papeles

mayoritariamente en un 78,3 % y cápsulas en un 21,7 %. En el caso del paciente pediátrico, se prescriben exclusivamente papeles 100 %, como podemos observar en la figura 57.

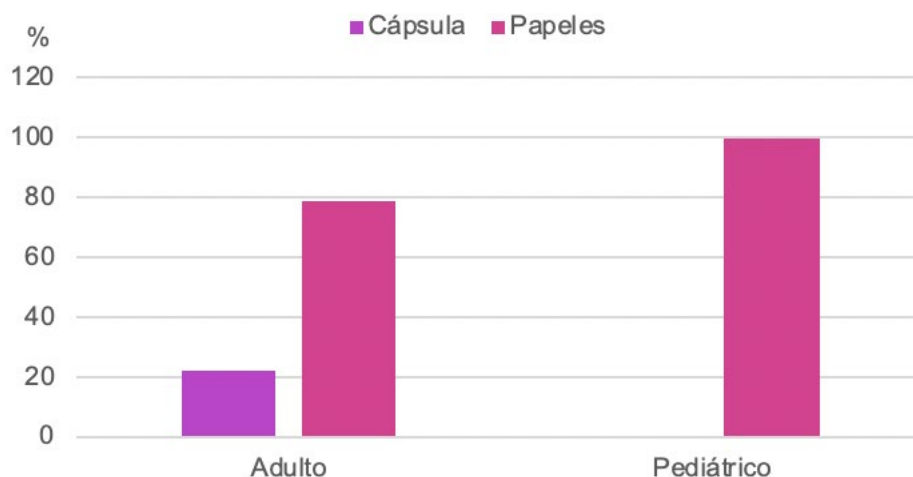


Figura 57. Porcentaje de distribución de las formas farmacéuticas elaboradas del principio activo fosfato monosódico para el paciente adulto y pediátrico.

4.1.6 L-tiroxina

Este principio activo se elabora en suspensión, al no comercializarse ningún producto en forma líquida. En cambio, si encontramos en el mercado una forma farmacéutica sólida, concretamente comprimidos (115). El problema surge cuando los excipientes añadidos son alérgenos (se engloba reacción alérgica e intolerancia) para el paciente, motivo por el cual, hay que elaborarlo excluyéndolos, siendo la cápsula la nueva forma farmacéutica sólida sin los excipientes alérgenos. Esta formulación en cápsulas, no solo se utiliza con la L-tiroxina como monofármaco, sino que, se encuentra en 4 ocasiones en las que también se formula asociándose a otro principio activo, liotironina, (hormona tiroidea sintética como la L-tiroxina (66) cuya combinación no se encuentra producida industrialmente.

En nuestro estudio, es formulado en todos los casos, en forma de cápsula para el paciente adulto 100 %, mientras para el paciente pediátrico, se formula en suspensión 100 %.

4.1.7 Placebo

Este es el único caso en el que no interviene ningún principio activo para su formulación. Es utilizado especialmente en investigación, aunque también se puede emplear en la práctica clínica. Se ha podido ver, que es más eficaz en las enfermedades con síntomas leves y en las que los factores psicológicos tienen una gran importancia, como puede ser, en el área de dolor agudo, donde el alivio del dolor alcanza hasta el 70 % en las cefaleas no migrañosas, el 30-60 % en migrañas y el 20-50 % en el dolor postoperatorio inmediato (116). Un estudio nacional, de una residencia de Sanyres en Andújar, muestra que su uso colabora a la hora de disminuir el número de fármacos prescritos e incrementando a su vez la seguridad del paciente, ya que, disminuye la automedicación. El análisis consistió en la comparación de la reducción del dolor con placebo vs analgésico obteniendo los resultados que podemos observar en la figura 58 (117).

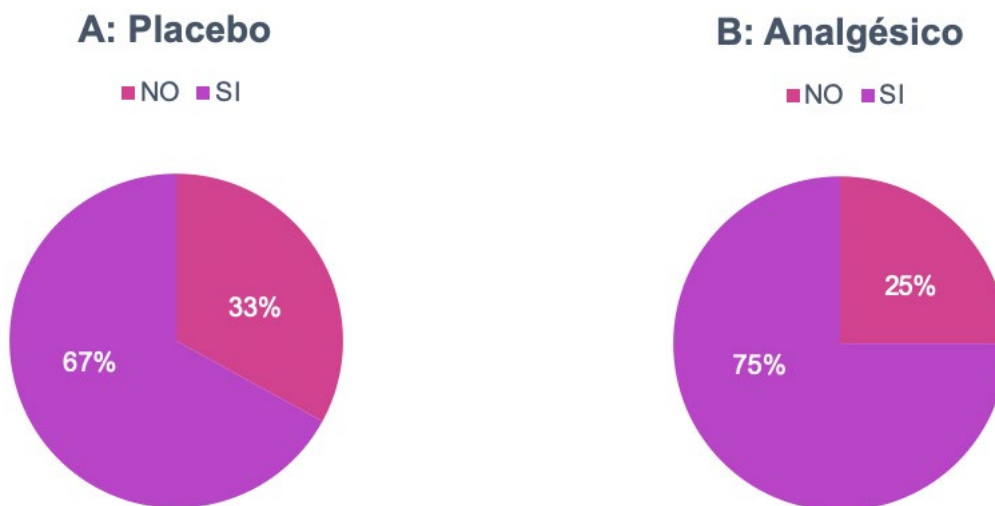


Figura 58. Porcentaje de la reducción del dolor placebo vs analgésico A: Placebo y B: Analgésico (117).

Como se puede observar, el placebo puede ser una alternativa eficaz en determinadas situaciones, evitando que el paciente se automedique y abuse de fármacos cuyos efectos, al contrario de sus creencias, le perjudiquen más que le beneficie. De esta forma, se podría evitar el consumo innecesario de determinados medicamentos.

Al no encontrarse en el mercado medicamentos cuyos componentes carezcan de actividad farmacológica, la alternativa es la formulación magistral.

En nuestro caso, fue prescrito en la práctica clínica para evitar la automedicación. El paciente adulto demanda 3 formas farmacéuticas; cápsulas 50 %, papeles 25 % y solución 25 %, sin embargo, el pediátrico únicamente se formula en suspensión 100 %, como podemos observar en la figura 59.

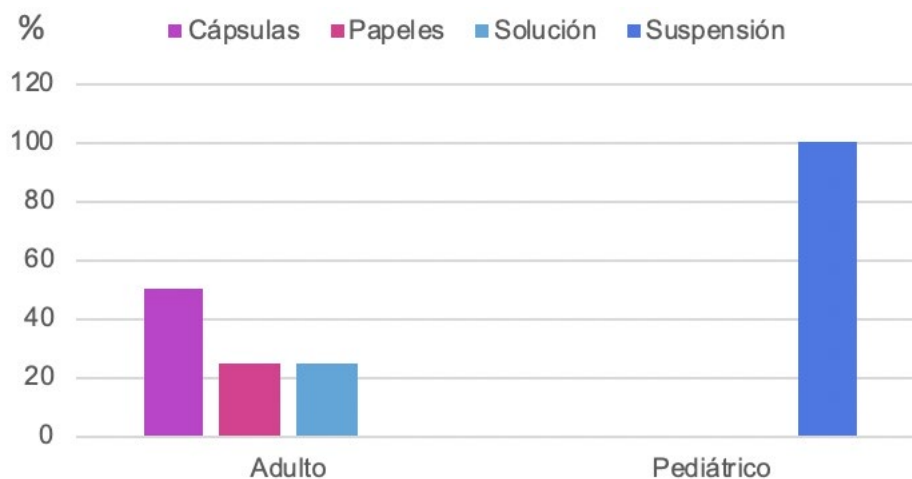


Figura 59. Porcentaje de distribución de las formas farmacéuticas elaboradas para las fórmulas magistrales con placebo en el paciente adulto y pediátrico.

4.1.8 Ranitidina:

La ranitidina no se encuentra comercializada en forma líquida, por lo que es necesaria su formulación. En este caso, dicha forma farmacéutica es solicitada 100 % por el paciente pediátrico. La cápsula se formula para el paciente adulto en el 100 % de los casos, pero en esta ocasión no como monofármaco, que si esta producido industrialmente (118), sino que se encuentra asociada a otros principios activos como son la doxepina e hidroxizina.

Su indicación principal es el tratamiento de alteraciones digestivas, entre las que se encuentra el reflujo gastroesofágico (52), patología para la que es prescrita en los niños. En cambio, en el caso del adulto, se destina al tratamiento de la urticaria cónica, asociado a un antidepresivo (doxepina) y un antihistamínico H₁ (hidroxizina) (119).

Como se ha observado, tan solo un 8,6 % (7 principios activos y 1 placebo) del total de sustancias activas utilizadas son demandados por ambos grupos de población, lo que significa que un 49,5 % (46 principios activos) es solicitado

exclusivamente por el paciente adulto y el 41,9 % (39 principios activos) por el paciente pediátrico.

4.2 PACIENTE ADULTO

Para este tipo de paciente se han formulado un total de 54 sustancias (53 principios activos y 1 placebo). Los 5 principios activos que mayor demanda tienen son: sodio bicarbonato 45,8 %, finasterida (como monofármaco) 15,2 %, dexametasona 10,2 %, cromoglicato 7,9 % y fosfato monosódico 4,7 %. La suma de todos ellos supone el 83,8 % del total de fórmulas dispensadas. Se puede observar su distribución en la figura 60.

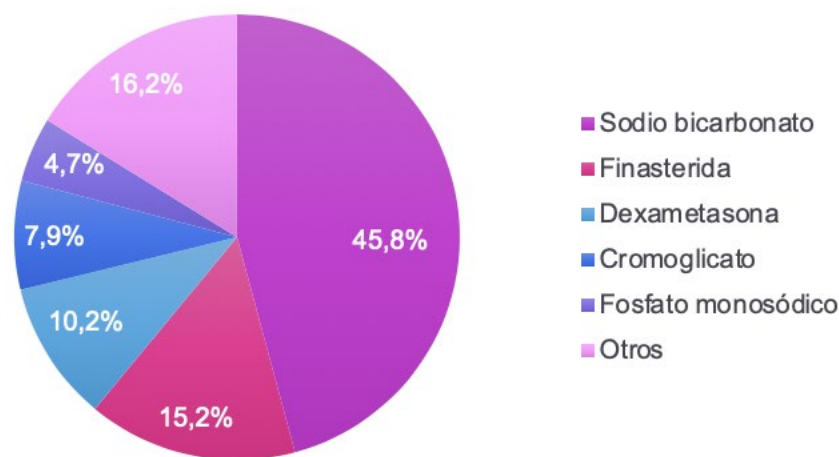


Figura 60. Porcentaje de distribución de los principios activos demandados por el paciente adulto.

Aunque el mercado farmacéutico ofrece gran diversidad de medicamentos para cubrir las diferentes patologías que pueda padecer una persona, en ocasiones los resultados deseados no son los esperados, teniendo que recurrir a otros tratamientos alternativos. Cuando un compuesto se lanza al mercado, se hace en una forma farmacéutica y en una cantidad adecuada para utilizar en las indicaciones descritas. Pero, cuando es necesario utilizar el principio activo para tratar otra patología, no siempre es adecuada la presentación comercial, en ocasiones, es necesario asociar varias sustancias activas, en concentraciones distintas o diferente forma farmacéutica, además en algunos casos puede haber desabastecimientos, alergia a excipientes,

problemas de deglución...que hacen necesaria la formulación magistral en el paciente adulto.

La exposición de los resultados de este estudio, en relación a los principios activos formulados para los pacientes adultos, se realiza de forma distinta al paciente pediátrico. En este caso, vamos a ver las sustancias activas en función de la indicación terapéutica para la cual fue prescrita la fórmula magistral.

Comenzaremos por los principios activos utilizados en el tratamiento de patologías dérmicas, seguiremos con el tratamiento analgésico, antiinfecciosos, cardiovascular, gastrodigestivo, hormonal e inmunosupresor.

4.2.1 Tratamiento de patologías dérmicas:

4.2.1.1 Vitíligo:

Esta enfermedad de la piel afecta a millares de personas alrededor del mundo. Se produce por una incapacidad de los melanocitos, dando lugar a una despigmentación en diversas zonas corporales, que puede llegar a ser muy extensa y generalizada, suponiendo un problema importante para la mayoría de las personas (120). Puede ser tratada con fotoquimioterapia, que consiste en la administración de un fármaco fotosensibilizante y posteriormente se expone a rayos UVA o UVB originados por una lámpara artificial o luz solar (121,122).

En este estudio se han utilizado dos principios activos con estas características: 8-metoxipsoraleno (8-MOP) y trimetilpsoraleno (TMP)

El 8-MOP ha estado comercializado hasta el año 2014, pero solo estaba disponible a la concentración de 10 mg por comprimido (123,124). Teniendo en cuenta que dicho principio activo se utiliza calculando la dosis en función del peso 0,6 mg/kg (125–127), aunque estuviera comercializado, sería necesario su formulación para que el paciente pudiera tomar la dosis exacta sin tener que manipular los comprimidos, ya que, en algunos casos sería difícil romperlos para obtener la cantidad exacta. Después de su baja comercial queda justificada aún más su formulación.

El otro principio activo utilizado es el TMP, que nunca ha estado comercializado como medicamento, por lo que siempre ha sido necesario su elaboración, en este caso su posología es de 0,6-1 mg/kg (128).

En la tabla 44, se puede observar que dosificaciones fueron elaboradas en nuestro estudio, ajustándose de las necesidades terapéuticas de cada paciente

Tabla 44. Dosificaciones elaboradas para 8-MOP y TMP en forma de cápsulas.

8-MOP			TMP
25 mg	33 mg	45 mg	
26 mg	36 mg	48 mg	
27 mg	39 mg	55 mg	28 mg
28 mg	40 mg	56 mg	38 mg
30 mg	42 mg	66 mg	48 mg

4.2.1.2 Dermatitis herpetiforme

En 1884 el dermatólogo estadounidense Louis Duhring habló por primera vez de la dermatitis herpetiforme (DH). Sus manifestaciones clínicas cursan con ampollas de origen autoinmune, como respuesta cutánea a una intolerancia al gluten (129).

Para comenzar el tratamiento de esta patología, una dieta sin gluten es primordial, ya que, este es el origen de su desencadenamiento, pero sus resultados pueden tardar en manifestarse de 1-2 años, lo supone un largo periodo de espera. Para poder adelantar ese proceso de mejoría y obtener resultados en un corto periodo de tiempo, encontramos la dapsona como fármaco de primera elección (130,131).

Hasta el año 2009, se encontraba en el mercado sulfona oral 100 mg (dapsona), pero en abril de dicho año comenzó su desabastecimiento, y en julio del mismo año su suspensión (132). Nuestro estudio comenzó en el año 2011 cuando ya no había dapsona comercializada y era necesaria la fórmula magistral.

Entre las diferentes referencias encontradas, observamos que las pautas posológicas de inicio comienzan con 50 mg/día (66,129–131) o incluso 100 mg/día (130) pudiendo aumentarse a 200 mg/día (129,131) o 300 mg/día (66,130) según respuesta.

En nuestro estudio se elaboran 24 prescripciones, siendo la más habitual 50 mg/cápsula formulándose 91,7 %, frente a 25 mg/cápsula y 100 mg/cápsula, que cuentan con el 8,4 % del total. La dosificación más demandada de 50 mg, probablemente se deba, a que es fácil aumentar o disminuir la dosis con comodidad, sin necesidad de demandar otra nueva formulación que supondría más gasto para el paciente.

4.2.1.3 Alopecia

La alopecia supone un importante impacto emocional al paciente, como se ha podido constatar en diversos estudios como el elaborado por el departamento de psicología de la Universidad de Westminster (Londres) en el año 2009 (133) o en el estudio nacional llevado a cabo en el Servicio de Dermatología del Hospital Universitario 12 de Octubre de Madrid, en el que se concluye que mujeres con problemas de pérdida de cabello manifiestan en el 66,7 % de los casos signos de depresión y porcentajes superiores al 80 % diferentes grados de ansiedad (134).

La pérdida de cabello puede tener diversos orígenes, pero en nuestro estudio las fórmulas que se elaboraron fueron en concreto para alopecia androgénica (AAG). Tanto en hombres como mujeres a través de un análisis en la piel de un mismo paciente, se ha visto que esta patología cursa con una mayor actividad de la enzima 5 α reductasa, en los folículos de la zona frontal del cuero cabelludo, en comparación con la zona occipital (135). Esto demostraría la diferente receptividad a andrógenos en zonas concretas del cuero cabelludo. El curso de AAG en hombres y mujeres es distinto. En los hombres, normalmente se inicia con una regresión bitemporal de la línea de anclaje capilar seguida de una afectación de la región frontotemporal y del vertex. En cambio, en las mujeres, su inicio corresponde con una pérdida del pelo difusa, afectando a la región central del cuero cabelludo principalmente (136,137).

Se formularon dos principios activos inhibidores de la 5 α reductasa: finasterida y dutasterida. La dutasterida se formuló en todos los casos como monofármaco. En cambio, la finasterida se realizó como monofármaco o asociada a otros principios activos. Tomando como referencia la actividad inhibidora de la 5 α reductasa, comparamos la finasterida (agrupando las formulaciones que contienen finasterida como monofármaco y asociaciones con otros principios activos sin actividad 5 α reductasa) frente a la dutasterida. Se prepararon un 96,3 % de formulaciones de finasterida sola o en asociación frente a un 3,7 % de dutasterida.

En un estudio transversal acerca de los hábitos de prescripción en alopecia androgénica de los dermatólogos de España en 2017 (138) se indicaba que la AAG era la consulta más solicitada con un 38 % respecto a otras variables de alopecia. El análisis se llevó a cabo separando los pacientes en tres grupos (alopecia androgénica masculina, alopecia androgénica femenina premenopáusica y alopecia androgénica femenina postmenopáusica). En todos ellos la finasterida se prescribió en mayor porcentaje que la dutasterida al igual que nuestro estudio. Se ha de tener en cuenta que la dutasterida se empezó a elaborar en nuestra farmacia a partir del año 2015. No obstante, las formulaciones a partir de 2015 realizadas siguen siendo mucho más alta la prescripción de finasterida (89,7 %) que la dutasterida (10,3 %).

Si bien hay estudios que indican que con la dutasterida se obtienen mejores resultados en el tratamiento de AAG que con la finasterida (139,140) no aumenta la prescripción de dutasterida, probablemente por la creencia a que tiene mayores efectos secundarios sexuales (138).

La finasterida se formuló como monofármaco y combinado con otros principios activos, pero estas combinaciones tienen una baja representatividad, suponen tan sólo el 1,7 % frente al 98,3 % como monofármaco.

Las diferentes combinaciones, que se formularon fueron:

- ❖ Finasterida 1 mg, Biotina 3 mg y Zinc sulfato 2mg
- ❖ Finasterida 1 mg, L-cistina 300 mg, Inositol 20 mg y -Biotina 10mg

- ❖ Finasterida 1 mg, L-cistina 300 mg
- ❖ Finasterida 5 mg, Metionina 200 mg, L-cistina 100 mg, Lisina 100 mg, Ácido pantoténico 150 mg, Zinc sulfato 15 mg y Biotina 10 mg

Como se puede observar, los principios activos a los que se asocia suelen ser: vitaminas, minerales y aminoácidos. Seguramente tengan tan poca demanda a la hora de formular, porque en el mercado encontramos numerosos productos farmacéuticos que presentan variadas combinaciones de los mismos, pudiéndose adaptar a las necesidades del paciente.

4.2.1.4 Urticaria crónica (UC)

La persona que padece esta patología presenta habones diaria o casi diariamente, en periodos superiores a 6 semanas, pudiendo estar acompañado de angioedema. Los habones son transitorios, pero la resolución del angioedema es más lenta, pudiendo llegar a durar 72 horas. La urticaria crónica (UC) puede presentar remisiones espontáneas y recaídas esporádicas (141,142). La mayor parte de los enfermos con UC manifiestan un empeoramiento de su calidad de vida, a causa del: prurito, fatiga, desordenes del sueño, reclusión social o trastornos emocionales, pudiendo asemejar su calidad de vida con la de enfermos coronarios graves (143). Por lo cual, a pesar de ser una enfermedad con un riesgo bajo para la salud, tiene un gran impacto en la calidad de vida del paciente (144,145).

Dentro de los diversos tratamientos que existen para esta patología, se encuentran los antihistamínicos H₁, antihistamínicos H₂ y antidepresivos tricíclicos (143) están representadas por:

- ❖ **Antihistamínico H₁:** Hidroxizina
- ❖ **Antihistamínico H₂:** Ranitidina y Cimetidina
- ❖ **Antidepresivo tricíclico:** Doxepina

Están comercializadas como monofármacos a la dosis de:

- ❖ Hidroxizina 25 mg
- ❖ Ranitidina 150 mg y 300 mg

❖ Doxepina 25 mg

Actualmente no hay comercializado ningún medicamento con cimetidina.

Realizando un análisis de las distintas formulaciones llevadas a cabo con estos 4 principios activos, se encuentra que la asociación doxepina/hidroxizina es la que mayor demanda tiene con 61,3 % como podemos observar en la tabla 45.

Tabla 45. Porcentaje de distribución de los principios activos utilizados como monofármaco o combinación en nuestro estudio en el tratamiento de la urticaria crónica.

COMPOSICIÓN	%
DOXEPINA	31,2
DOXEPINA/HIDROXIZINA	61,3
DOXEPINA/HIDROXIZINA/RANITIDINA	6,5
HIDROXIZINA/CIMETIDINA	1,1

De todos ellos, únicamente la doxepina se formuló como monofármaco, en la tabla 46 podemos observar las diferentes dosificaciones que se elaboraron.

Tabla 46. Porcentaje de distribución de la doxepina de diferentes cantidades por cápsula.

CANTIDAD Doxepina	%
10 mg	37,9
15 mg	48,3
20 mg	6,9
30 mg	6,9

La asociación con mayor demanda fue doxepina/hidroxizina. En la tabla 47 se muestran las diferentes cantidades utilizadas y porcentaje de demanda de esta asociación

Tabla 47. Porcentaje de distribución de las fórmulas magistrales elaborada con la asociación doxepina/hidroxizina.

CANTIDAD Doxepina/hidroxizina	%
20mg/10mg	1,8
25mg/15mg	5,3
10mg/10mg	8,8
30mg/10mg	8,8
30mg/20mg	8,8
20mg/15mg	12,3
15mg/10mg	14
20mg/20mg	19,3
15mg/25mg	21,1

Las otras asociaciones elaboradas, se formularon siempre con la misma cantidad:

- ❖ Doxepina/hidroxizina/ranitidina (20 mg/20 mg/150 mg)
- ❖ Hidroxizina/cimetidina (15 mg/300 mg)

4.2.1.5 Rosácea:

La rosácea es una dermatosis inflamatoria crónica, que afecta a la piel y a veces a los ojos localizándose en la zona centro facial. Entre sus características clínicas esta: el rubor, eritema permanente, telangiectasias, pápulas y pústulas. Su etiopatogenia no está del todo aclarada, por lo tanto su tratamiento es principalmente sintomático (146).

Aunque no es de primera elección se utiliza la clonidina, para el tratamiento del flushing (enrojecimiento). Se formuló solamente en una ocasión, a una dosis de 25 gammas. La clonidina es un agonista α -adrenérgico, sus reacciones adversas son poco frecuentes (hipotensión, sequedad de boca, estreñimiento), aun así, se recomienda una introducción paulatina para evitarlos. Su utilización se apoya más en la experiencia clínica que en la existencia de ensayos clínicos que corroboren su efectividad (127).

4.2.2 Tratamiento analgésico:

El mercado farmacéutico ofrece gran diversidad de principios activos con propiedades analgésicas. De entre las diferentes combinaciones comercializadas, hasta ahora solo había comercializado un medicamento con 3 principios activos ácido acetilsalicílico-cafeína-tiamina (calmante vitaminado ®) (147). Esta triple asociación no existe con el paracetamol, este compuesto se formuló en 15 ocasiones con diferentes dosificaciones como se puede observar en la tabla 48.

Tabla 48. Porcentaje de las fórmulas magistrales elaboradas para la asociación paracetamol/cafeína/tiamina

CANTIDAD Paracetamol/cafeína/tiamina	%
500 mg/ 20,5 mg/ 2 mg	6,7
500 mg/ 35 mg/ 3 mg	26,7
500 mg/ 35 mg/ 4 mg	6,7
750 mg/ 35 mg/ 2 mg	13,3
750 mg/ 41 mg/ 4 mg	46,7

4.2.3 Tratamiento antiinfeccioso:

En las formulaciones revisadas en este estudio, se utilizaron 3 sustancias activas: azitromicina, metronidazol y tetraciclina, en la tabla 49 se puede observar su distribución.

Tabla 49. Porcentaje de distribución de las fórmulas magistrales elaboradas con fármacos antiinfecciosos.

COMPOSICIÓN	%
Azitromicina/ metronidazol	35,7
Metronidazol	21,4
Tetraciclina	42,9

Todos ellos fueron prescritos por odontólogos. La asociación azitromicina/metronidazol (10 mg/20 mg) se realizó por no existir comercializada la combinación, ni medicamento como monofármaco con esa cantidad por

cápsula. Metronidazol y tetraciclina se formularon como monofármaco, metronidazol por no existir comercializada la dosis prescrita y tetraciclina por encontrarse en desabastecimiento.

4.2.4 Tratamiento cardiovascular

Solo se utilizó la fenitoína 30 mg, su elaboración fue necesaria, por no existir la presentación en el mercado (148).

4.2.5 Tratamiento gastrodigestivo:

A nivel del tracto digestivo, se formularon 4 principios activos con actividad gástrica: cimetidina 12,9 %, calcio carbonato 51 %, magnesio carbonato 26,8 % y magnesio hidróxido 8,80 % (este, además, se utilizó por sus propiedades laxantes). Por otro lado, se utilizó la celulasa 0.5 % que se encarga de degradar la celulosa a glucosa (149) .En la figura 61 se puede observar su distribución.

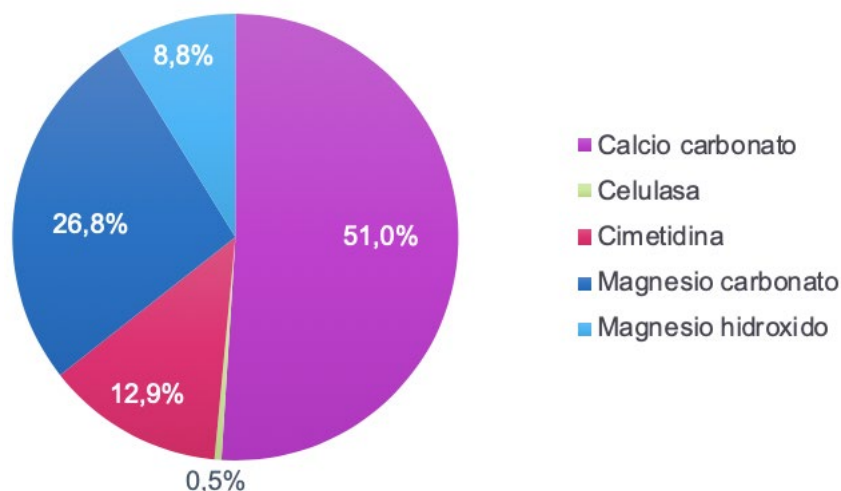


Figura 61. Distribución de las fórmulas magistrales elaboradas para tratamientos gastrodigestivos.

4.2.6 Tratamiento hormonal sustitutivo:

Se dispensaron 3 tipos de tratamiento hormonal cuya distribución se puede observar en la figura 62.

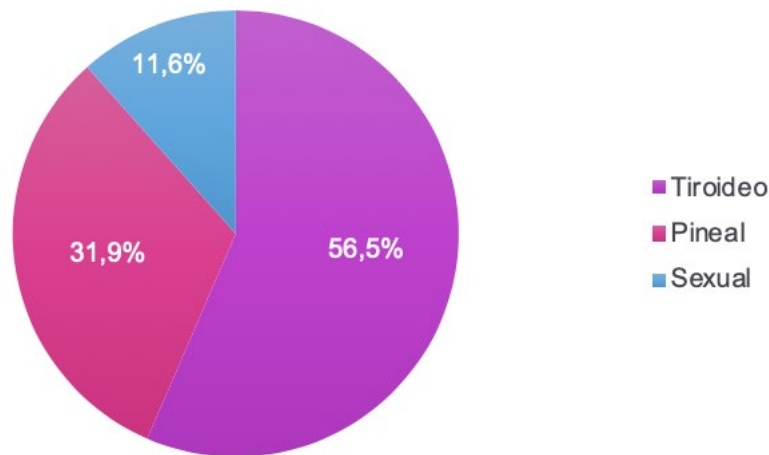


Figura 62. Porcentaje de distribución de cada uno de los tratamientos hormonales sustitutivos elaborados.

Los compuestos para el tratamiento hormonal sexual fueron los menos utilizados.

El mayor porcentaje fue para el tratamiento hormonal tiroideo, probablemente por la prevalencia del hipotiroidismo en León mostrada en diversos estudios. En un estudio realizado entre los años 2009-2010 a nivel nacional se determina una prevalencia de 9,1 % (150). En otro a nivel autonómico de Castilla y León entre los años 1992-2000, determinó que en el año 1992 había 185 casos cada 100.000 habitantes que aumentaron hasta 489 cada 100.000 habitantes en el año 2000, destacando la provincia de León como una de las provincias con mayor prevalencia (151).

Al tratarse de una patología con una prevalencia destacada, hay que tener en cuenta que los pacientes pueden padecer otras enfermedades como es la alergia o intolerancia a determinadas sustancias y su única opción para seguir el tratamiento es la formulación del principio activo sin los alérgenos.

El otro tratamiento hormonal, es el que afecta a la glándula pineal con un 31,4 %, la sustancia activa que se formula es la melatonina. Su segregación se produce por la noche como respuesta a la actividad circadiana. La luz es un fuerte inhibidor de su síntesis, pudiendo llegar a inhibirla de forma total o parcial, cuando la persona se expone a la presencia de luz en el transcurso de la noche, principalmente cuando es de espectro blanco o azulada (152,153). Se preparó

en 3 cantidades, la más formulada fue de 10 mg de melatonina por cápsula. (50 %), la siguiente 3 mg (40,9 %) y 5 mg (9,1 %).

La eficacia de la melatonina es moderada, pero su utilidad se justifica por su nivel de seguridad. La creencia general es que es mejor que otros hipnóticos, pero se peca de falta de más información, puesto que los estudios que se disponen, en su gran mayoría son pequeños y a corto plazo (154). Hasta 300 mg de melatonina administrados a un paciente adulto no produce reacciones adversas importantes (155).

4.2.7 Tratamiento corticoesteroide:

La actividad farmacológica de los glucocorticoides se produce cuando se administra a dosis por encima de las necesarias para mantener las actividades fisiológicas del organismo (156).

Se formularon 2 principios activos con esta actividad glucocorticoide: betametasona (3,10 %) y dexametasona (96,9 %).

Desde el 1 de enero de 2006 que se produjo la baja de celestone® 0,5 mg/mL(157) y celestone® oral repetabs 1 mg comprimidos liberación prolongada (158), ya no hay ningún medicamento comercializado de betametasona por vía oral ya que previamente se había dado de baja el celestone® 0,5 mg/comprimido (1 de enero de 2004) (159). Por lo tanto, la prescripción de esta molécula para su administración oral requiere su elaboración como fórmula magistral. Se elaboró un total de 14 veces en los 6 años de estudio y siempre a la misma dosis de 0,25 mg.

Con respecto a la dexametasona, ya se comentó en el apartado de principios activos comunes entre paciente adulto y pediátrico que la formulación más demandada fue la cápsula. Si se sigue su evolución, durante los 3 primeros años del estudio no hay consumo y el último año solo se prescribe una vez. Su pico de demanda coincide con el desabastecimiento que se produjo del fortecortín® como se puede observar en la figura 63.

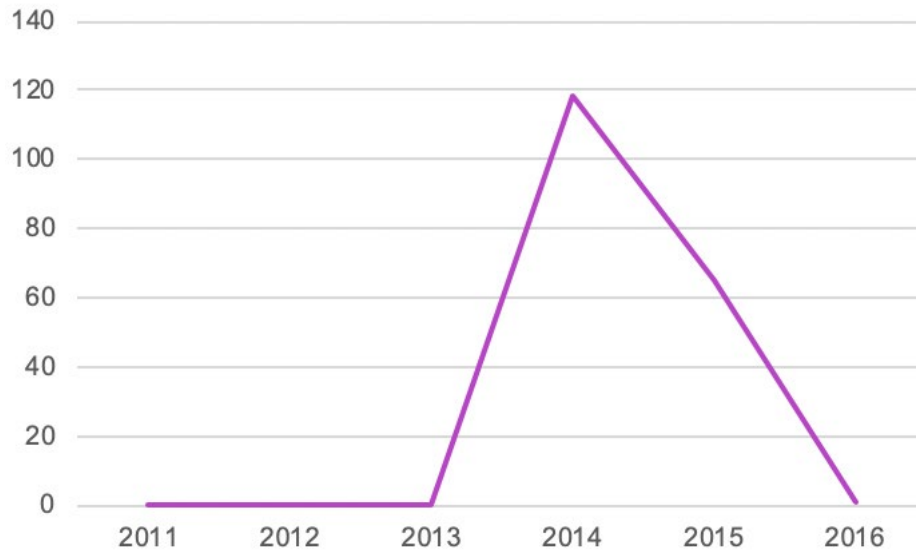


Figura 63. Evolución de la demanda de las fórmulas magistrales con dexametasona.

Las fórmulas más realizadas coinciden con 2 de los 3 medicamentos comercializados (1 mg (21,7 %) y 4 mg (41,8 %) de dexametasona)

En la tabla 50 se recogen las fórmulas magistrales elaboradas en forma de cápsula con las diferentes cantidades de dexametasona.

Tabla 50. Fórmulas magistrales elaboradas con dexametasona.

CANTIDAD Dexametasona	%
0,5 mg	4,9
1 mg	21,7
1,5 mg	0,5
2 mg	1,1
4 mg	41,8
5 mg	0,5
8 mg	2,2
10 mg	0,5
15 mg	0,5
17 mg	0,5
20 mg	13
40 mg	12,5

Entre las dos formas de dosificación líquida, la mayoritaria es la solución 69,2 %, frente a la suspensión 30,8 %.

La solución se prepara en 3 concentraciones diferentes (5, 10 y 20 mg/mL).

Tanto la concentración de 10 mg/mL como 20 mg/mL a pesar de ser prescrita un mayor número de veces, su dispensación va disminuyendo según avanzan los años, llegando a no localizar ninguna presentación los dos últimos años. Al comparar estos datos con los resultados de la cápsula, podemos ver que coincide su descenso con el incremento de formulaciones con cantidades de dexametasona más altas como se puede observar en la figura 64. Seguramente esto sea debido a que los pacientes no presentaban problemas de deglución. La forma de conservación de la cápsula no requiere tanto cuidado como la solución que necesita refrigeración, lo cual significaría un inconveniente a los pacientes a la hora de tener que transportar su medicación. Durante el último año de estudio, 2016 no se prescribe ninguna fórmula con dexametasona. La forma farmacéutica de suspensión sólo se utilizó durante el periodo de desabastecimiento.

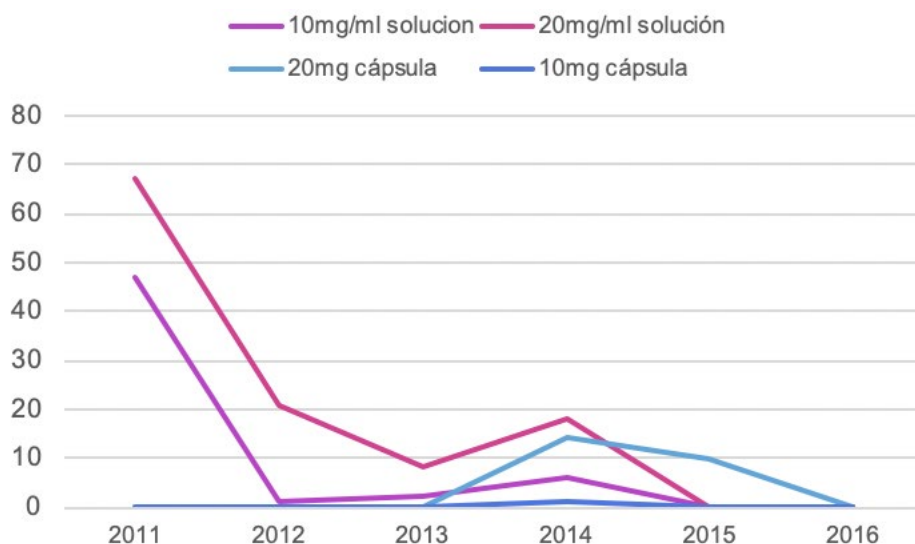


Figura 64. Evolución anual de las fórmulas magistrales con dexametasona en solución (10mg-ml y 20mg-ml) y cápsula (10 mg y 20mg).

4.2.8 Tratamiento del déficit de vitaminas y oligoelementos:

Tanto las vitaminas como los oligoelementos son esenciales para el correcto funcionamiento de organismo (160). Por lo general, con la ingesta diaria de alimentos se aportan los niveles necesarios, excepcionalmente es necesario un aporte mayor que solamente con la dieta no se consigue.

Se elaboran un total de 345 fórmulas, cuya finalidad es un aporte vitamínico o mineral. El fósforo con un 57,4 % y el zinc con un 32,80 % son los suplementos mayoritariamente formulados.

Para el aporte de fósforo se utilizó un único principio activo, en este caso fue el fosfato monosódico que se formuló en cápsulas (21,7 %) y en papeles (78,3 %).

Aunque para el aporte de zinc se utilizaron varias sustancias, principalmente se empleó el zinc acetato (92 %) frente al zinc aspartato (5,4 %), zinc gluconato (0,8 %) y zinc sulfato difucaps (1,8 %), en conjunto estos 3 últimos representan tan solo el 8 % del total.

4.2.9 Tratamiento de la enfermedad renal crónica (ERC):

La enfermedad renal crónica (ERC) supone un importante problema en la salud pública (161). A nivel nacional, se ha visto que tiene una alta prevalencia, especialmente en la población anciana, según los datos del estudio EPIRCE (162)

En el estudio prospectivo llevado a cabo en el Royal London Hospital se indica la utilidad del sodio bicarbonato en el tratamiento de la ERC, ya que, disminuye la tasa de progresión a enfermedad renal crónica terminal y mejorando el estado nutricional del paciente (163).

Este es el principio activo que obtiene el mayor porcentaje de formulación en nuestro estudio, con un 45,8 %, sobre el total de fórmulas elaboradas exclusivamente al paciente adulto y con un 23,3 % en el global de fórmulas

orales. Se prescribió en diferentes cantidades que podemos observar en la tabla 51.

Tabla 51. Número de fórmulas magistrales y porcentaje de distribución de las diferentes cantidades elaboradas con sodio bicarbonato.

CANTIDAD DE SODIO BICARBONATO	%
0,5 g	1,3
0,75 g	0,1
1,5 g	0,2
1 g	27,6
2 g	67,2
3 g	0,5
4 g	0,2
6 g	3,1

La mayoría se formularon en papeles, excepto dos en cápsulas de 0.5 g y 1 g.

En la figura 65 se puede observar la evolución de las diferentes cantidades de fórmulas a base de sodio bicarbonato en el periodo de estudio.

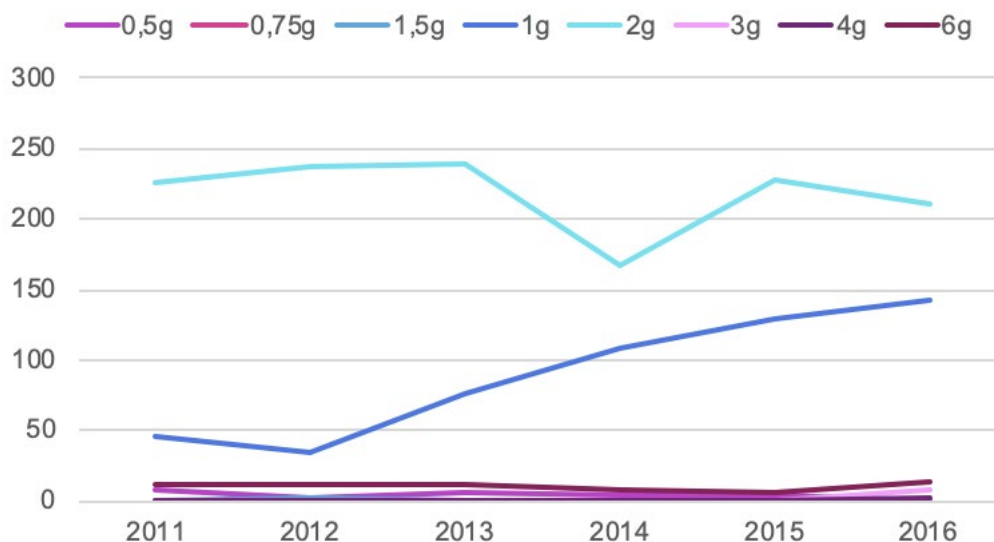


Figura 65. Evolución del consumo de fórmulas magistrales a base de sodio bicarbonato preparadas en distintas cantidades en el periodo de estudio.

La cantidad de 1 g experimenta un progreso ascendente, en cambio, la otra dosificación que mayor número de prescripciones recibe es 2 g, que presenta un descenso en el año 2014, el resto de los años su evolución es más o menos estable.

4.2.10 Tratamiento de la mastocitosis

La mastocitosis, es una patología que se engloba dentro de las llamadas “Enfermedades Raras”. Su frecuencia es baja, se estima que a nivel mundial tiene una prevalencia entre 1/20.000 y 1/40.000 (164). Afecta principalmente a los tejidos de la piel, médula ósea y tubo digestivo (165). Entre sus tratamientos, encontramos el cromoglicato, cuya acción es estabilizar la membrana de los mastocitos impidiendo así la liberación de la histamina (164).

Actualmente en España no existe ningún medicamento elaborado industrialmente con cromoglicato para su administración oral, por lo que su prescripción se realiza a través de la formulación magistral.

Se encuentra entre los cinco principios activos más demandados por el paciente adulto con un 7,9 %. Se dispensó en tres concentraciones distintas por cápsula: 100 mg (6 %), 150 mg (1,20 %) y 200 mg (92,8 %). La evolución del consumo en los años del estudio se puede observar en la figura 66, que es estable excepto para la concentración de 200 mg que va creciendo año a año, siendo en 2016 cuando su consumo aumenta más.

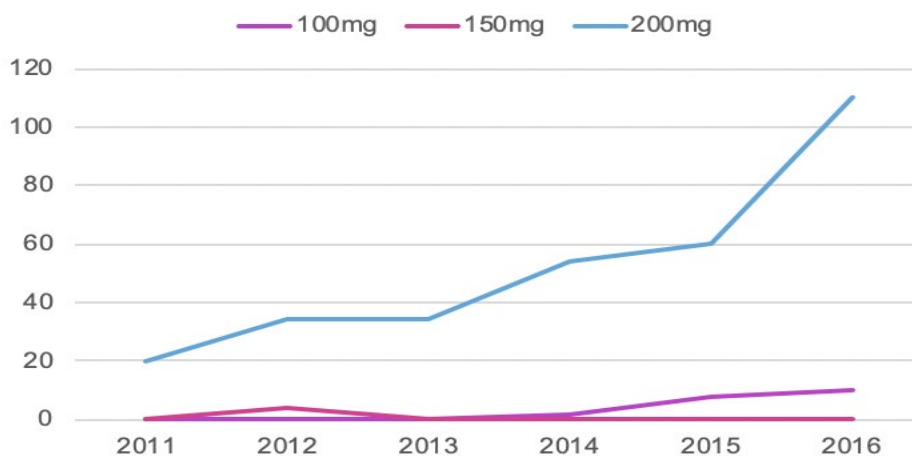


Figura 66. Evolución del consumo las fórmulas magistrales compuestas por cromoglicato, en distintas cantidades.

4.3 PACIENTE PEDIÁTRICO

Al paciente pediátrico hay que considerarlo como un individuo que está madurando y desarrollando continuamente, por ello, actualmente este periodo se considera desde el nacimiento hasta los 18 años, edad a partir de la cual ya se considera adulto. Esta extensa etapa presenta una gran heterogeneidad, que debe ser subdividida en diferentes grupos graduales con características anatómicas, bioquímicas y fisiológicas de los diferentes sistemas, con un grado de maduración semejante (166).

Clasificación edad pediátrica (167):

- ❖ **Neonato:** 0-28 días.
- ❖ **Lactante:** >28 días-23 meses.
- ❖ **Niño:** 2-11 años.
- ❖ **Adolescente:** 12-18 años.

En nuestro estudio, como ya comentamos en el apartado de material y métodos, solo consideramos paciente pediátrico hasta los 14 años edad a partir de la cual deja de ser atendido por el médico pediatra y pasa al médico de familia.

Todos los cambios, que se producen en esta etapa, como consecuencia de la maduración y desarrollo, dan lugar a modificaciones en la farmacocinética y farmacodinamia de la mayor parte de los fármacos. Estos cambios hacen que las pautas posológicas sean diferentes a las de los adultos y entre niños de distinta edad, por lo que no se puede extrapolar la farmacología pediátrica como una farmacología adulta utilizando dosis inferiores o proporcionales al peso o superficie corporal del niño (168). Por lo que la administración de fármacos mediante cálculos de dosis proporcionales al peso corporal o calculando áreas de superficie corporal con respecto al adulto son insuficientes para asegurar la efectividad y seguridad de un medicamento en edad pediátrica, desgraciadamente el uso de mg/kg en el pasado dio lugar a errores terapéuticos como por ejemplo el síndrome del “bebe gris” por cloranfenicol (169). Al poco tiempo de iniciar el tratamiento con dicho fármaco los niños empezaron a manifestar distensión abdominal, cianosis, vómitos colapso cardiovascular... desembocando todo ello en el triste final de la muerte del niño (170). Tras estos

acontecimientos, estudios farmacocinéticos posteriores en el neonato determinaron una acumulación tóxica de cloranfenicol en el plasma, como consecuencia de la inmadurez de la actividad de la enzima glucoronil-transferasa, que imposibilitaba la metabolización del fármaco (171).

Por lo tanto, para comprender como el desarrollo del organismo influye en la eficacia terapéutica y efectos adversos de un fármaco, son necesarios los estudios centrados en la farmacocinética (absorción, distribución, metabolismo y excreción (ADME)) y farmacodinámia pudiendo observar cómo influye en la edad pediátrica en cada proceso (168).

En conclusión, el paciente pediátrico no debe considerarse como un adulto pequeño (172). Este reclama una formulación y posologías que distan mucho de las del paciente adulto.

Actualmente, existe un gran número de medicamentos registrados por la administración sanitaria que no están indicados en este tipo de población, o por el contrario, si lo están, pero solo comprenden una edad determinada, lo que da lugar a que el laboratorio farmacéutico no produzcan formas farmacéuticas adecuadas para su uso en estos pacientes, incluyendo todas las dosificaciones individualizadas en función de las características del niño (173). Aquí juega un valor importante la formulación magistral, pudiendo dar un servicio que la industria no abarca, cubriendo las necesidades de este tipo de paciente, al que se puede denominar “huérfano terapéutico” expresión empleada ya por el Harry Shirkey en los años 60, para describir la ausencia de recursos terapéuticos en este tipo de paciente (174).

En nuestro estudio, vamos a realizar un análisis de esos medicamentos elaborados como fórmula magistral, indicaremos, en algunos casos, cuáles son las necesidades de este tipo de paciente.

A nivel general de todos los principios activos formulados sin hacer ningún tipo de clasificación nos encontramos que los 10 primeros puestos están ocupados por: ranitidina (21,9 %), hidrocortisona (15,3 %), omeprazol (14,8 %), captopril (8,3 %), propranolol (6,4 %), fludrocortisona (5,9 %), fosfato

monosódico (5,7 %), espironolactona (3,4 %), hidroclorotiazida (2,9 %) e indometacina (2,4 %). En total se formulan 47 principios activos, siendo estos 10 el 87 % de total de fórmulas elaboradas y los 37 restantes, tan solo representa el 13 % (figura 67).

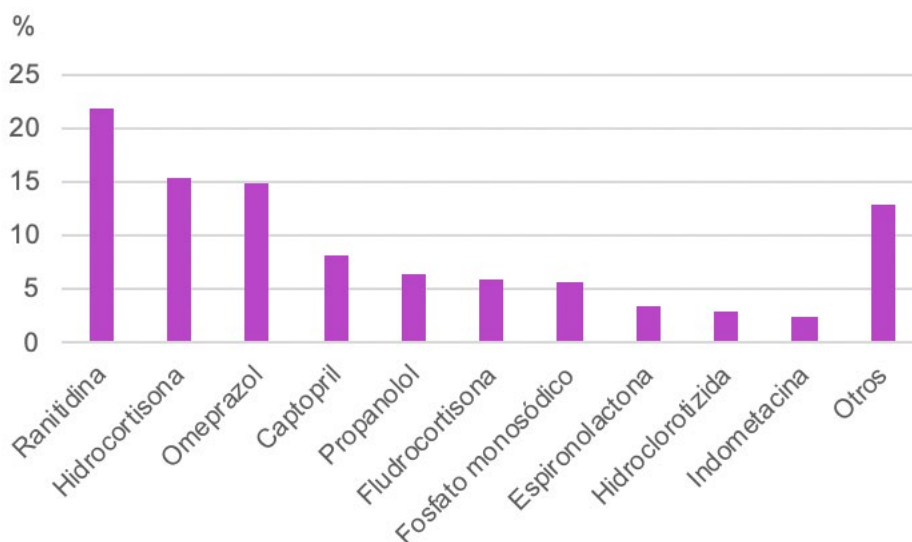


Figura 67. Porcentaje de distribución de los principios activos utilizados en las formulaciones magistrales destinadas al paciente pediátrico.

A continuación, haremos referencia al uso de cada uno de los principios activos, ordenándolos según su codificación ATC (175). El placebo se formuló solo una vez, carece de actividad farmacológica y fue expuesto en el apartado de principios activos comunes entre paciente adulto y pediátrico, lo excluirémos para este análisis.

El grupo anatómico A con 1879 fórmulas representa el 45,8 %, el grupo C con 1011 fórmulas el 24,7 % y el grupo H con 887 fórmulas el 21,6 % son los más demandados con una representación conjunta del 92.1 % respecto al global podemos observar su distribución en la tabla 52. De los grupos D, R y S no hemos realizado ninguna fórmula magistral pediátrica.

Tabla 52. Porcentaje de distribución de las fórmulas magistrales según la clasificación ATC

GRUPO ANATÓMICO DE LA CLASIFICACIÓN ATC	%
A	45,8
B	0,4
C	24,7
D
G	0,7
H	21,6
J	1,8
L	0,7
M	2,4
N	0,9
P	0,4
R
S
V	0,5

4.3.1 Grupo anatómico A. Tracto alimentario y metabolismo

Este es el grupo mayoritario de todo el estudio, prescribiéndose solamente fármacos de los grupos terapéuticos A02 (Agentes para el tratamiento de alteraciones causadas por ácidos), A05 (terapia biliar y hepática), A07 (Antidiarreicos, agentes antiinflamatorios/antiinfecciosos intestinales), A11 (vitaminas) y A12 (suplementos minerales) su porcentaje de distribución la podemos observar en la tabla 53.

Tabla 53. Porcentaje de distribución de las fórmulas magistrales de los grupos terapéuticos del grupo A de la clasificación ATC utilizados en la elaboración de las fórmulas magistrales pediátricas.

GRUPO TERAPEUTICO	%
A02	81,8
A05	0,1
A07	0,7
A011	3,7
A012	13,7

Como podemos observar el grupo terapéutico A02 con 1537 supone el 81,8 % siendo el grupo con mayor demanda. Los principios activos utilizados de este nivel son ranitidina, cimetidina y omeprazol.

Su indicación principal vía oral es el tratamiento de alteraciones causadas por ácidos gástricos. En nuestro estudio como ya expusimos con, la cimetidina no fue prescrita con esta finalidad.

En niños el reflujo gastroesofágico frecuente presenta una prevalencia alrededor del 25 % (176). Esta alta prevalencia justifica que tanto la ranitidina como el omeprazol se encuentren entre los 3 principios activos más prescritos en nuestro estudio para niños.

Al comienzo del estudio se prescribía ranitidina alcanzado su pico máximo en el año 2013 dando lugar después a un importante descenso. En cambio, el omeprazol desde el inicio hasta el final del estudio va incrementando en número de fórmulas magistrales, llegando a superar a las soluciones de ranitidina en el último año como se puede observar en la figura 68.

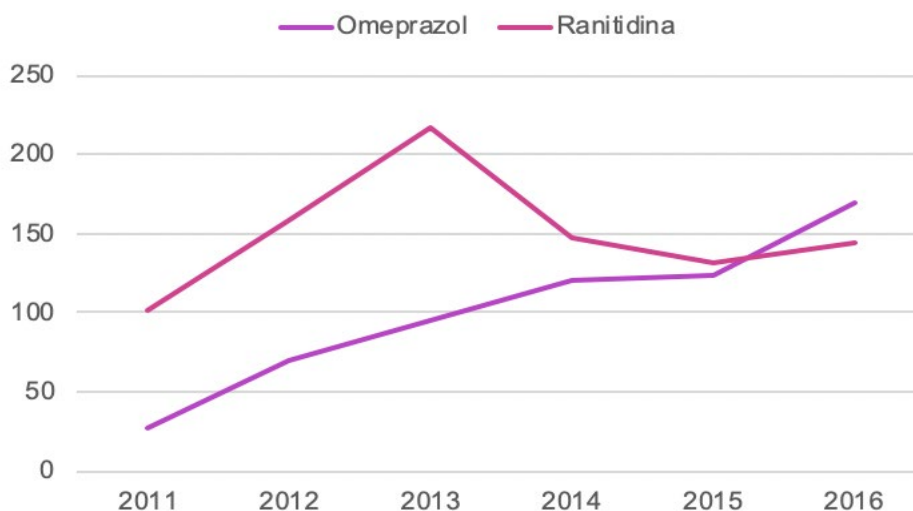


Figura 68. Evolución anual de la demanda de fórmulas magistrales elaboradas con ranitidina y omeprazol.

La ranitidina se prescribió en 5 concentraciones diferentes siendo la más prescrita 15 mg/mL (91 %), seguida de 10 mg/mL (4,9 %), 5 mg/ml (2 %) 4 mg/ml (1,7 %) y en último lugar 20 mg/mL (0,4 %).

El omeprazol se prescribió en 6 concentraciones diferentes, siendo 2 mg/mL (87,6 %) la más prescrita, seguida de 4 mg/mL (5,9 %), 3 mg/mL (2,3 %), 5 mg/mL (1,8 %) y en último lugar 1 mg/mL y 2,5 mg/mL (con un 1,2 % cada una de ellas).

En un seguimiento de la dispensación de fórmulas magistrales en enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) infantil en una farmacia comunitaria de la comunidad de Madrid durante el año 2011 se concluyó que las soluciones de ranitidina se dieron en un 93 % frente al omeprazol un 7 %. En nuestro estudio si analizamos solamente ese año la ranitidina supera al omeprazol con un 78,3 % frente al 21,7 % respectivamente.

El nivel A12 ocupa el segundo puesto con un total de 257 fórmulas (13,7 %), corresponde con los suplementos minerales, en nuestro caso los dos minerales fueron sodio 8,6 % y fosforo 91,4 %. El aporte de sodio se realizó mediante soluciones de cloruro sódico 200 mg/mL, mientras que el aporte de fosforo fue mediante la preparación de papeles de fosfato monosódico 1,258g que equivalen a 250 mg de fosforo.

En el tercer puesto encontramos el grupo terapéutico A11 (3,7 %), las vitaminas utilizadas fueron piridoxina (vitamina B6) la que mayor prescripción obtuvo con un (66,7 %), seguida de su forma activa piridoxal-5-fosfato (14,1 %), riboflavina (vitamina B2) (10,3 %), retinol (vitamina A) (7,7 %) y en último lugar alfa-tocoferol (vitamina E) (1,3 %), su porcentaje de distribución podemos observarlo en la figura 69.

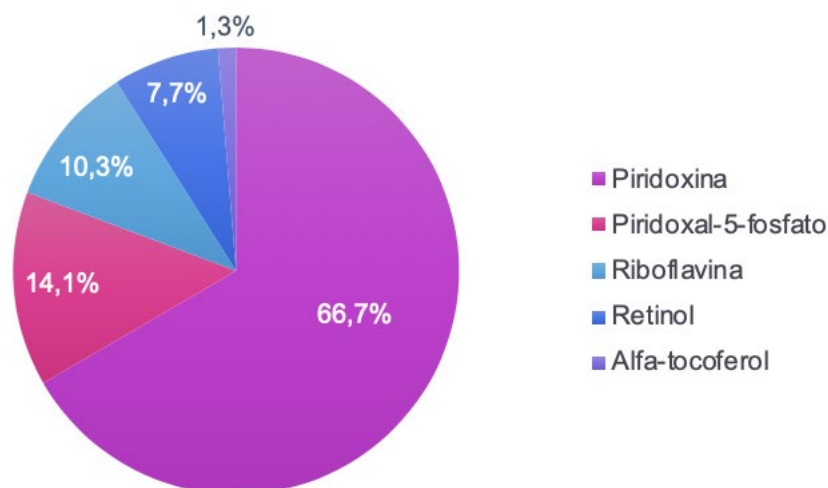


Figura 69. Porcentaje de distribución de las diferentes vitaminas formuladas.

Atendiendo a su forma farmacéutica nos encontramos en forma de suspensión al retinol 5000 UI/mL y alfa-tocoferol 25 mg/mL, en papeles solamente la riboflavina 50 mg, en cápsulas está la piridoxina que se formula en 3 dosificaciones 175 mg (17,3 %), 225 mg (23,10 %) y 250 mg (59,6 %) y su forma activa piridoxal-5-fosfato que se formula en cápsulas de 250 mg.

El grupo terapéutico A07 (0,7 %) antidiarreicos, agentes antiinflamatorios/antiinfecciosos intestinales encontramos la budesónida oral. En nuestro estudio se formuló budesónida 0,1 mg/mL, su indicación no es para patologías inflamatorias intestinales sino para el tratamiento de la esofagitis eosinofílica. La ubicamos en este nivel por su administración oral, el resto de los grupos donde localizamos este principio activo es grupo R (sistema respiratorio) a nivel del grupo terapéutico R03 (agentes contra padecimientos obstructivos de las vías respiratorias) o el grupo terapéutico R01 (preparados nasales) y también en el grupo D (dermatológicos) para aplicación tópica. Así que su disposición más idónea sería en este grupo terapéutico.)

En el grupo terapéutico A05 (0,10 %) sólo hay un principio activo, el ácido ursodesoxicólico, que se formuló en todas las ocasiones en forma de suspensión 15 mg/mL.

4.3.2 Grupo anatómico B. Sangre y órgano hematopoyéticos.

En nuestro estudio en el grupo B solamente encontramos un principio activo, ácido fólico, perteneciente al grupo terapéutico B03 antianémicos. Principalmente se formuló como solución (75 %) en una concentración 50 µg/mL y 1 mg/mL, en cápsula (25 %) a la dosis de 5mg, en este caso la cápsula es la que menor demanda tiene puesto que se encuentra comercializada (177), su formulación se debió a la presencia de excipientes alérgenos al paciente, mientras que la solución fue por falta de forma farmacéutica líquida.

4.3.3 Grupo anatómico C. Sistema cardiovascular

Los tratamientos a nivel del sistema cardiovascular ocupan el segundo lugar en nuestro estudio con un total de 11 principios activos diferentes. En orden de mayor a menor demanda los principios activos son: captopril (33,5 %), propranolol (25,8 %), espironolactona (13,8 %), hidroclorotiazida (11,8 %), flecainida (8,5 %), enalapril (2,5 %), labetalol (1,2 %), furosemida (1,1 %), amlodipino (0,9 %), carvedilol (0,8 %) y atenolol (0,1 %).

Atendiendo individualmente cada uno de los grupos terapéuticos que los componen hemos de indicar que en total son 10, pero en nuestro caso sólo se utilizaron fármacos pertenecientes a los grupos terapéuticos indicados en la tabla 54.

Tabla 54. Porcentaje de distribución de las fórmulas magistrales de los grupos terapéuticos del grupo C de la clasificación ATC utilizados en la elaboración de las fórmulas magistrales pediátricas.

GRUPO TERAPEUTICO	%
C01	8,5
C03	26,7
C07	27,9
C08	0,9
C09	36

En el grupo terapéutico C01 terapia cardiaca encontramos un único principio activo el antiarrítmico flecainida. Del grupo terapéutico C03 diuréticos

hay 3 representaciones siendo la mayoritaria el agente ahorrador de potasio espironolactona (51,9 %), seguida del diurético de techo bajo (tiazidas) hidroclorotiazida (44,1 %), y en último lugar, con un bajo porcentaje, el diurético de techo alto furosemida (4,1 %).

El grupo terapéutico C07 beta-bloqueantes con 4 principios activos formulados podemos observar que el mayoritariamente demandado es el no selectivo propranolol (92,6 %), utilizándose en un porcentaje muy superior con respecto a los otros principios activos, como son los bloqueante alfa y beta labetalol (4,3 %) y carvedilol (2,8 %) y en último lugar con un 0,4 % el beta-bloqueante selectivo atenolol.

El grupo terapéutico C08 bloqueantes de los canales de calcio, solamente se formula el amlodipino. El grupo terapéutico C09 agentes que actúan sobre el sistema renina-angiotensina encontramos dos principios formulados inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) captopril el que mayor demanda tiene con un 93,1 % frente al enalapril 6,9 %.

4.3.4 Grupo anatómico G. Sistema genitourinario y hormonas sexuales.

Se utilizaron 3 principios activos ciproterona, etinilestradiol y sildenafil.

Ciproterona y etinilestradiol pertenecen al grupo terapéutico G03 hormonas sexuales y moduladores genitales, de ellos la ciproterona con un 95 % obtiene el mayor porcentaje de formulación en este subgrupo frente al 5 % del etinilestradiol.

El sildenafil pertenece al grupo terapéutico G04 preparados urológicos. En este caso, aunque su código ATC se encuentra aquí situado, su indicación no fue la patología urológica, sino a la hipertensión pulmonar.

4.3.5 Grupo anatómico H. Preparados hormonales sistémicos, excluyendo hormona sexuales e insulinas

Se formularon dexametasona (1 %), fludrocortisona (27,3 %), hidrocortisona (70,7 %) y L-tiroxina (1 %).

La dexametasona, fludrocortisona e hidrocortisona pertenecen al grupo H02 corticoides sistémicos, abarcando casi el total de fórmulas de este grupo, ya que en conjunto suponen el 99 % total de fórmulas del grupo H. En cambio, en el grupo terapéutico H03 (terapia tiroidea) solo se encuentra la L-tiroxina que representa el 1 % del total de fórmulas.

4.3.6 Grupo anatómico J. Antiinfecciosos para uso sistémico.

En total se formularon 5 principios activos: Sulfadiazina (68,1 %), isoniazida (22,2 %), pirazinamida (5,6 %), anfotericina B (2,8 %) y cefuroxima axetilo (1,4 %).

Los principios activos formulados que pertenecen al grupo J01 (antibacterianos para uso sistémico) (69,5 %) son sulfadiazina 98 % y cefuroxima axetilo 2 %. En este caso la formulación de cefuroxima axetilo fue por desabastecimiento. La sulfadiazina se formuló en forma farmacéutica líquida ya que no existe esta forma adecuada para niños.

En el grupo terapéutico J04 (antimicobacterias) (27,8 %) encontramos isoniazida 80 % y pirazinamida 20 % y el último grupo terapéutico que se formuló fue el J02 (antimicóticos para uso sistémico) (2,8 %) prescribiéndose únicamente la anfotericina B. Para el resto de los subgrupos no se encuentra representación.

4.3.7 Grupo anatómico L. Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores.

Se formulan dos sustancias activas y cada una de ellas pertenece a un grupo diferente. Del grupo terapéutico L01 (agentes antineoplásicos) encontramos la mercaptopurina 3,3 % (agente antineoplásico, antimetabolito análoga de la purina). El otro grupo terapéutico es el L04 (inmunosupresores) en el que se encuentra el tacrólimus 96,7 % (inmunosupresor inhibidor de la calcineurina).

4.3.8 Grupo anatómico M. Sistema musculo esquelético.

De los fármacos pertenecientes a este grupo únicamente se formula la indometacina en forma de suspensión a la concentración de 5 mg/mL.

4.3.9 Grupo anatómico N. Sistema nervioso.

Se formulan 4 principios activos: fenobarbital (65,8 %), gabapentina (2,6 %), levodopa/carbidopa (28,9 %) y zonisamida (2,6 %) en la figura 70 se puede observar su porcentaje de distribución.

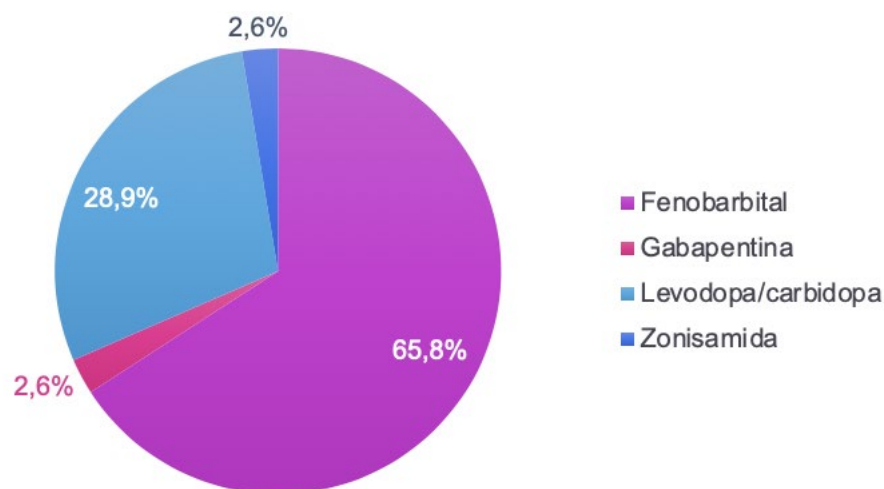


Figura 70. Porcentaje de distribución de los principios activos pertenecientes al grupo anatómico N de la clasificación ATC utilizados en la elaboración de las fórmulas magistrales pediátricas en nuestro estudio.

Analizando por grupos terapéuticos podemos ver que en el N03 antiepilépticos se encuentran 3 de los 4 principios activos formulados, siendo el fenobarbital 92,6 % el más demandado seguido de la gabapentina y zonisamida con un 3,7 % cada uno de ellos. En el N04 antiparkinsonianos solamente se formula la combinación levodopa/carbidopa pero no para tratamiento de la enfermedad de Parkinson sino para el tratamiento de una enfermedad rara en 2 niños.

4.3.10 Grupo anatómico P. Productos antiparasitarios, insecticidas y repelentes

La pirimetamina es el único fármaco que se formula de este grupo, pertenece al grupo terapéutico P01 antiprotozoarios. Se prescribió en todas las ocasiones en forma de suspensión, pero en dos concentraciones 2 mg/mL (94,1 %) y 4 mg/mL (5,9 %).

4.3.11 Grupo anatómico V. Varios.

En este último grupo de todos, encontramos el ácido fólico, formulado en forma de suspensión en todas las ocasiones a la concentración de 10 mg/mL (72,7 %) y 15 mg/mL y 5 mg/mL (13,6 % cada una de ellas).

5 CONSUMO DE FÓRMULAS MAGISTRALES DE ADMINISTRACIÓN ORAL EN ANIMALES DURANTE EL SEXENIO 2011-2016.

En el transcurso de estos 6 años de estudio se elaboraron un total de 8410 fórmulas magistrales de administración oral, siendo 66 de ellas destinadas para uso veterinario, lo que representa un 0,8 % del total.

5.1 DISTRIBUCIÓN: CONSUMO ANUAL Y ESTACIONAL.

En la figura 71 se muestra la evolución del número de fórmulas magistrales en los 6 años objeto del estudio. Se observa que en el año 2013 hubo un pequeño descenso en el consumo que no es significativo. De hecho, si analizamos la uniformidad de las frecuencias en los seis años mediante una prueba de bondad de ajuste obtendremos un valor de $\chi^2 = 7,8182$ ($sig = 0,0583$) que nos permite afirmar que el consumo se mantiene uniforme a lo largo de los años.

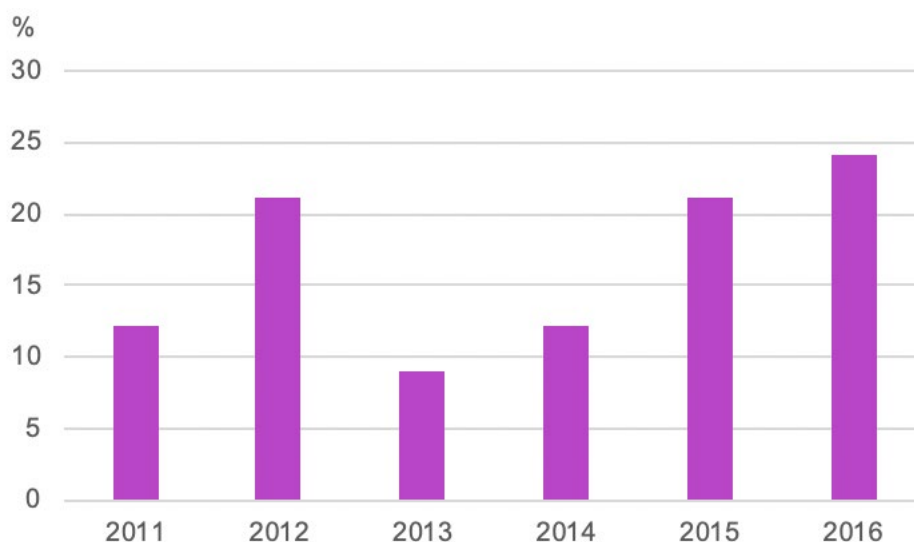


Figura 71 .Porcentaje de distribución anual de las fórmulas magistrales de uso veterinario.

Si agrupamos los datos en estaciones obtendremos la figura 72, en la que observamos que prácticamente no existen diferencias. Esto se demuestra con el análisis estadístico que no muestra diferencias significativas ($\chi^2 = 0,7879$ ($Sig = 0,2388$)).

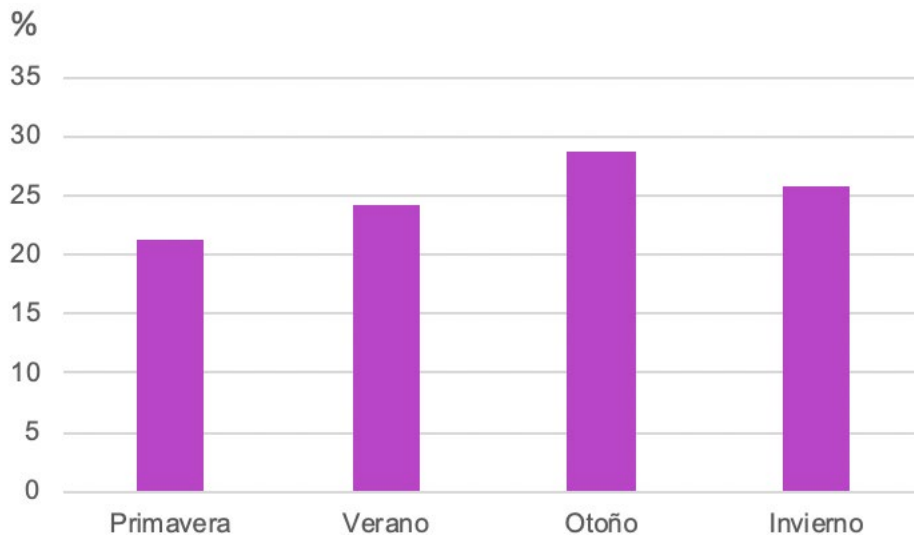


Figura 72. Porcentaje de distribución estacional de las fórmulas magistrales de uso veterinario.

5.2 DISTRIBUCIÓN: FORMA FARMACÉUTICA.

Todas las fórmulas magistrales solicitadas por los propietarios de los animales con la prescripción del veterinario eran para uso oral. La forma farmacéutica utilizada en mayor proporción fue la cápsula (56 %), seguida por la solución (38 %) y la menos utilizada la suspensión (6 %). Las cápsulas se emplearon para todos los principios activos analizados excepto el itraconazol.

El estudio de Karara et al (178) tiene mayor variedad de formas farmacéuticas, puesto que también realizó fórmulas magistrales de administración tópica destinadas a su uso en animales. Aun así, los tres primeros puestos son ocupados por la suspensión, solución y cápsulas coincidiendo con nuestras formas de dosificación, pero no en orden de demanda, siendo a la inversa que nuestro estudio, puesto que sus porcentajes son 47 %, 28 % y 10 % respectivamente.

5.3 DISTRIBUCIÓN: ACTIVIDAD FARMACOLÓGICA.

Teniendo en cuenta la categoría terapéutica observamos que mayoritariamente se utilizan las fórmulas magistrales para la actividad sobre el

sistema nervioso central (59,1 %) seguida de la actividad gastrointestinal (19,7 %), inmunosupresora (16,7 %), cardiovascular (3 %) y en último lugar antiinfeccioso (1,5 %). Podemos observarlo en la figura 73.

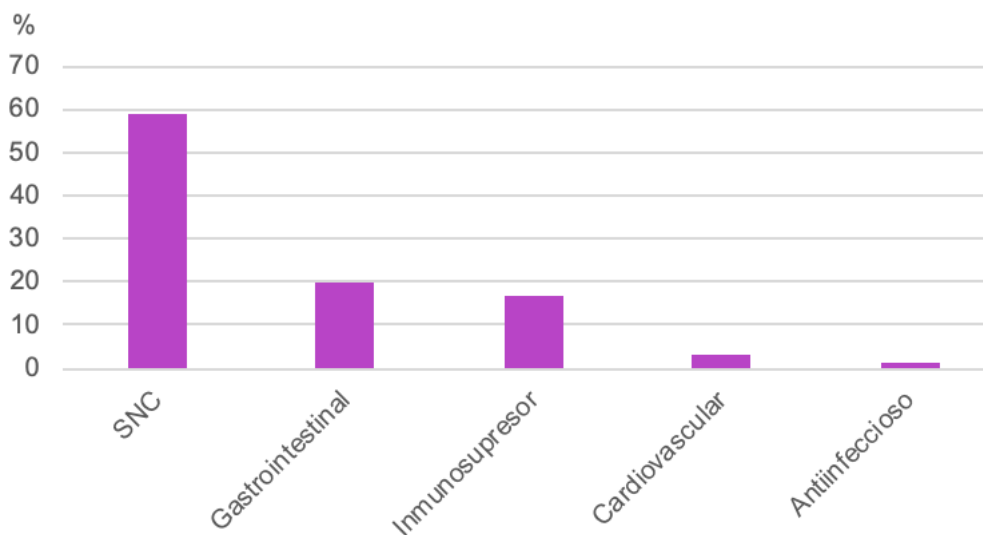


Figura 73. Porcentaje de distribución de las fórmulas magistrales de uso veterinario según su categoría terapéutica

A. Sistema nervioso central:

Dentro de los fármacos con actividad a nivel del Sistema Nervioso Central, el potasio bromuro (KBr) es el principio activo mayoritariamente prescrito (47 %) del total de fórmulas analizadas, con un 48 % en forma de cápsulas y con un 52 % en solución, esta categoría la completa la gabapentina, que representa el 12,1 % del total de fórmulas con un 87,5% en forma de cápsula y con un 12,5 % en forma de suspensión.

B. Sistema gastrointestinal:

La ranitidina representa el 19,7 % de los fármacos prescritos y el único con actividad gastrointestinal, siendo la solución con un 69,2 % la forma farmacéutica más elaborada frente a las cápsulas (30,8 %).

C. Sistema inmune:

En esta categoría sólo se prescribe azatioprina que representa el 16,7 % del total de fórmulas, se formula en forma de cápsulas en el 81,8 % y un 18,2 % en forma de suspensión.

D. Sistema cardiovascular:

Con acción cardiovascular sólo se prescribe el atenolol, en forma de cápsula, y representa tan solo el 3 % de las fórmulas.

E. Antiinfecciosos

El itraconazol con actividad antifúngica representa tan solo el 1,5 % de total de los compuestos prescritos, formulado únicamente en forma de suspensión.

En la tabla 55 podemos observar la comparación de los principios activos formulados para las mascotas tanto en nuestro estudio como los Davis (179) y Karara et al. (178).

Tabla 55. Comparación de los principios activos mayormente formulados para uso veterinario en diferentes estudios.

CLASIFICACIÓN DE PRINCIPIOS ACTIVOS	Davis, 1999 (179)	Karara et al. 2006 (178)	Nuestro estudio
1	KBr (cápsulas)	KBr	KBr
2	Metronidazol (suspensión)	Metimazol	Ranitidina
3	Metimazol (solución)	Metronidazol	Azatioprina
4	Dietilestilbestrol (cápsulas)	Prednisolona	Gabapentina
5	KBr (solución)	Doxiciclina	Atenolol
6	Ciclosporina (colirio)	Piroxicam	Itraconazol
7	Prednisona (solución)	Diazepam	---
8	Amitriptilina (solución)	Atenolol	---
9	Cloranfenicol (suspensión)	Tacrolimus	---
10	Insulina protamina zinc	Gabapentina	---

Aunque se dispone de un número inferior de fórmulas con respecto a los estudios con los que hemos contrarrestado nuestros datos, podemos observar semejanzas, en los 3 estudios el principio activo que tiene mayor demanda es el potasio bromuro (KBr) utilizado como adyuvante del fenobarbital en el control de casos refractarios de epilepsia en perros (180).

Atendiendo a las 10 fórmulas con mayor demanda, nuestros datos se asemejan más con el trabajo de Karara et al (178). Hay que tener en cuenta que el estudio realizado por Davis (179) es de 1999 y desde entonces se han dejado de prescribir fármacos como el dietilestilbestrol que se utilizaba habitualmente para la incontinencia urinaria en perros pero debido a los efectos secundarios está en desuso, siendo sustituido por fenilpropanolamina (fármaco comercializado), lo mismo ocurre con el cloranfenicol, o el colirio de ciclosporina.

Sin embargo, comparando con el estudio de Karara et al. (178), hay mayor similitud, el 50% de los fármacos analizados (KBr, Gabapentina y Atenolol) se encuentran prescritos entre los 10 primeros de este estudio.

En el estudio de Davis (179) no se utiliza ningún fármaco para tratar el dolor ni problemas cardiológicos mientras en estos dos estudios recientes (el de Karara et al. (178) y en el nuestro) observamos que se prescribe el atenolol para el tratamiento de cardiopatías y gabapentina para el tratamiento de dolor neuropático.

Si bien es cierto que en el trabajo de Karara et al. (178) se formularon mayor número de fármacos, hay que señalar que estos autores formaron a los veterinarios en el uso de la formulación magistral. En nuestro caso, al no haber intervenido en la formación del profesional veterinario entendemos que puede ser uno de los motivos del menor porcentaje de fórmulas magistrales de uso veterinario, debido al desconocimiento que pueda tener el profesional veterinario de esta región. Otro factor que pueda influir en el menor número de fármacos formulados es que la población de esta región es inferior a la del estudio de Karara et al. (178)

CONCLUSIONES

Primera. El consumo de fórmulas magistrales de administración oral, para el hombre en el periodo estudiado (2011-2016), muestra diferencias significativas, con un aumento del consumo hasta el año 2014 y luego un descenso hasta 2016. Sin embargo, tanto el gasto anual como el precio medio de las fórmulas magistrales muestran una tendencia ascendente desde el inicio del estudio, siendo más marcada a partir de 2014.

Segunda. El porcentaje de fórmulas magistrales dispensadas para adultos (50,9 %) y para niños (49,1 %) es similar. No obstante, al comparar ambas distribuciones se constata que hay diferencias significativas, así, en el año 2011 es mayor el consumo entre los adultos y en el año 2013 al revés. El gasto anual y el precio medio de las fórmulas magistrales, en estos 6 años, son siempre superiores en los adultos que en los niños.

Tercera. No hay diferencias significativas en el consumo de las cuatro formas farmacéuticas orales utilizadas en las fórmulas magistrales. No obstante, los adultos consumen mayoritariamente papeles y cápsulas y los niños, soluciones y suspensiones. Tanto el gasto anual como el precio medio es siempre superior para las cápsulas que para otra forma farmacéutica.

Cuarta. Existen diferencias significativas en el número de fórmulas magistrales financiadas cada año del estudio. La menor proporción de fórmulas financiadas se obtuvo en el año 2014 y la mayor, en 2016. El gasto anual en las fórmulas financiadas siempre es superior a las no financiadas, y la diferencia va aumentando a lo largo del estudio, pero especialmente a partir de 2013. El precio medio de las fórmulas no financiadas siempre es superior a las financiadas y la diferencia aumenta considerablemente a partir de 2014.

Quinta. Para el paciente adulto se dispensaron fórmulas magistrales con 53 sustancias activas diferentes. De ellas las más frecuentes fueron: sodio bicarbonato (45,8 %), finasterida (como monofármaco) (15,2 %), dexametasona (10,2 %), cromoglicato (7,9 %) y fosfato monosódico (4,7 %).

Sexta. Para el paciente pediátrico, se formularon 46 principios activos. De ellos, los más demandados fueron: ranitidina (21,9 %), hidrocortisona (15,3%), omeprazol (14,1%), captopril (8,3 %) y propranolol (6,4 %).

Séptima. El consumo de fórmulas magistrales de administración oral prescritas para animales de compañía se mantiene uniforme en los seis años del estudio (2011-2016). En nuestro estudio representa el 0,8 % de las fórmulas magistrales elaboradas. La forma farmacéutica más utilizada fue la cápsula (56 %), seguida por la solución (36 %) y la suspensión (6 %). Las fórmulas se prescribieron, mayoritariamente, por su actividad sobre el sistema nervioso central (59,1 %), aparato gastrointestinal (19,7%), sistema inmune (16,7 %), sistema cardiovascular (3 %) y como antiinfecciosos (1,5 %). Tanto el orden de las formas farmacéuticas como los principios activos utilizados difieren sustancialmente de los utilizados en humana.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Raviña Rubira E. Medicamento: Un viaje a lo largo de la evolución histórica del descubrimiento de fármacos. Servicio de Publicaciones e intercambio científico de la Universidad de Santiago de Compostela; 2008.
2. Albarracín A, Gracia Guillén D. Historia del medicamento. Doyma; 1984.
3. Folch Jou G. Historia de la Farmacia. Madrid: Afrodisio Aguado; 1957.
4. Anónimo. Pedacius Dioscorides. 1965;194(8):907-8.
5. Litter M. La farmacología. 3.^a ed. Buenos Aires: El Ateneo; 1966. 3-13 p.
6. Lorenzo-Velázquez B. Terapéutica general. 12.^a ed. Madrid: Editorial Oteo; 1975. 1-20 p.
7. Baudet J. Un médecin ou XVII siècle. Théophraste Renaudot. 1969;77(50):1876-81.
8. Grupo de trabajo de formulación magistral (Consejo General de Colegio Oficiales de Farmacéuticos). La formulación magistral en España: Una opción de futuro. Madrid:Consejo General de Colegio Oficiales de Farmacéuticos. 2010.
9. Del Arco Ortiz Zárate J. La formulación magistral del siglo XXI. Panor actual del Medicam. 2016;40(390):106-14.
10. Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. BOE nº 177 de 25 julio de 2015.
11. Real Decreto 175/2001, de 23 de febrero, por el que se aprueban las Normas de Correcta Elaboración y Control de Calidad de Fórmulas Magistrales y Preparados Oficiales. BOE nº 65 de 6 marzo de 2001.

12. Orden de 14 de febrero por la que se establecen determinados requisitos en la prescripción y dispensación de fórmulas magistrales y preparados oficinales para tratamiento peculiares. BOE nº 49 de 26 de febrero de 1997.
13. Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. BOE nº 178 de 27 de julio de 2006.
14. Diariofarma. El BOE publica el Texto Refundido de la Ley de Garantías y Uso Racional. @diariofarma [Internet]. Diariofarma; 2015 [citado 19 de noviembre de 2017]. Disponible en: <https://www.diariofarma.com/2015/07/25/el-boe-publica-el-texto-refundido-de-la-ley-de-garantias>
15. Ley 13/2001, de 20 diciembre 2001. Ordenación Farmacéutica de la Comunidad de Castilla y León. BOCYL nº 249/2001 de 26 de diciembre de 2001.
16. Orden SAN/844/2004, de 28 de mayo, por la que se regula la autorización y acreditación para la elaboración de fórmulas magistrales y preparados oficinales en Castilla y León. BOCYL nº 116 de 18 de junio 2004.
17. Junta Castilla y León.Farmacia:Formulas magistrales y preparados oficinales [Internet]. Valladolid. 2017 [citado 19 de noviembre de 2017]. Disponible en: https://www.tramitacastillayleon.jcyl.es/web/jcyl/AdministracionElectronica/es/Plantilla100Detalle/1251181054765/_/1266564153232/Tramite
18. Calatayud Pascual M^aA, Balaguer Fernandez C, Sebastián Morelló M^a, Femenía Font A, López Castellano A. Formulación magistral para facilitar la toma de la medicación en personas con problemas de deglución. el Farm. 2004;(512):78-83.

19. García Aparicio J, Herrero Herrero JI, Moreno Gómez AM^a, Martínez Sotelo J, González del Valle E, Fernández de la Fuente M. Pilotaje de un protocolo para la adecuación de la forma farmacéutica de la medicación oral al grado de disfagia, de los pacientes ingresados en un servicio de medicina interna. *Nutr Hosp*. 2011;26(5):933-9.
20. Kelly J, Wright D, Wood J. Medicine administration errors in patients with dysphagia in secondary care: a multi-centre observational study. *J Adv Nurs*. 2011;67(12):2615-27.
21. Kelly J, D'Cruz G, Wright D. Patients with dysphagia: experiences of taking medication. *J Adv Nurs*. 2010;66(1):82-91.
22. Hanssens Y, Woods D, Alsulaiti A, Adheir F, Al-Meer N, Obaidan N. Improving oral medicine administration in patients with swallowing problems and feeding tubes. *Ann Pharmacother*. 2006;40(12):2142-7.
23. Vega Bello M. El área de farmacotecnia: una necesidad en pediatría. *Med.balear*. 2010;25(3):42-4.
24. Comisión de las Comunidades Europeas. Las enfermedades raras: un reto para Europa [Internet]. Bruselas: Comisión de las Comunidades Europeas; 2008 [citado 9 de septiembre de 2018]. Disponible en: https://ec.europa.eu/health/ph_threats/non_com/docs/rare_com_es.pdf
25. Nagore Induráin C, Lacalle E, Arteché L. El farmacéutico en el contexto de las enfermedades raras y los medicamentos huérfanos. *An Sist Sanit Navar*. 2008;31(2):127-43.
26. Ley 14/1986, de 25 abril, General de Sanidad. BOE nº 102 de 29 de abril de 1986.
27. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe global distribución inversa. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. 2014.

28. Dill S, Ahn J. Drug shortages in developed countries-reasons, therapeutic consequences and handling. *Eur J Clin Pharmacol*. 2014;70(12):1405-12.
29. Anónimo. Why drug shortages occur. *Drug Ther Bull*. 2015;53(3):33-6.
30. Gu A, Wertheimer AI, Brow B, Shaya, F T. Drug Shortages in the US - Causes, Impact, and Strategies. *Inov Pharm*. 2011;2(4).
31. Audicana Berasategui M^aT, Barasona Villarejo M^aJ, Coromias Sánchez M, De Barrio Fernández M, Gacría Avilés M^aC, García Robaina JC et al. Sociedad española de alergología e inmunología clínica. Medicamentos con potenciales problemas de hipersensibilidad con relación a aditivos de origen alimentario: Madrid. Sociedad española de alergología e inmunología clínica. 2010.
32. Información sobre los excipientes en el etiquetado, prospecto y ficha técnica de los medicamentos de uso humano. AEMPS circular 2/2008; 2008.
33. Celaya Pérez S. Nutrición parenteral. En: Soporte Nutricional en el paciente oncológico. Bristol-Myers Squibb; 2006. p. 161-73.
34. Cardona D. Nutrición parenteral: prescripción y seguimiento clínico. Barcelona: Fundación promedic; 2003.
35. World Health Organization. WHO Definition of Palliative Care [Internet]. Ginebra: World Health Organization; 2017 [citado 23 de noviembre de 2017]. Disponible en: <http://www.who.int/cancer/palliative/definition/en/>
36. Domínguez Rodríguez JL, Abarca Lachén E, Muñoz Méndez M, Sánchez-Brunete Santos, J A. Cuidados paliativos y formulación magistral. Manual del paliativista. 2.^a ed. Málaga; 2014. 22-23 p.
37. Mínguez A, de Andrés J. La formulación magistral en la escalera analgésica de la OMS como estrategia de la atención farmacéutica. *Rev Soc Esp Dolor*. 2005;12(4):235-41.

38. Barbaricca MI, Menéndez A M. Reconstitución y Dispensación de Medicamentos Citostáticos. Guía para el Desarrollo de Servicios Farmacéuticos Hospitalarios. Serie medicamentos esenciale y tecnologia. nº 5.10.Argentina.1997.
39. Sopena Novales P, Plancha Mansanet M C, Martinez Carsi C, Sopena Monforte R. Medicina nuclear y radiofármacos. Radiología. 2014;56(s1):29-37.
40. Marcos Moreno M L, Torralba Arranz A. Unidad de Radiofarmacia Hospitalaria: creación y desarrollo. Farm Hosp. 2003;27(1):42-9.
41. Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales. BOE nº174 de 20 de julio 2009.
42. Flores D, Abarca E. La formulación de medicamentos individualizados en veterinaria. Aspectos legales relevantes. Clin Vet Peq Anim. 2017;37(1):7-14.
43. Ministerio de Sanidad y Consumo. Real Farmacopea Española. 5.^a ed. Imprenta Nacional Del Boletín Oficial del Estado; 2015.
44. Ministerio de Sanidad y Consumo. Formulario Nacional. 2.^a ed. Madrid: Imprenta Nacional Del Boletín Oficial del Estado; 2015.
45. Castellano Zureira MM, Martinez Atinza J, Atienza Fernández M, Bautista Paloma J. Excipientes incluidos en especialidades farmacéuticas líquidas utilizadas en pediatría. Rev la OFIL. 2004;14(3):54-60.
46. Rodríguez Madorrán B. ¿Es fácil crear un jarabe? Un problema para el farmacéutico. Mucho más que un medicamento off-label. En: 64 Congreso AEP: 4,5 y 6 de junio de 2016. Valencia; 2016.
47. Cerezo Galán A, Rodríguez Galán I C, Marín Boscá, M T. Formas orales líquidas (I y II). En: Monografías Galénicas. Madrid: Laboratorios Glaxo; 1993.

48. Vila Jato, J L. Tecnología farmacéutica (II). Formas Farmacéuticas. 1.^a ed. Madrid: Editorial Síntesis; 2001.
49. Caballabed J. Fórmulas Magistrales en Pediatría. Barcelona: Acofarma distribución; 2011.
50. Sanders C. An assessment of the alcohol content of medicines commonly used in paediatric liver and cystic fibrosis patients. Int J Pharm Pract. 2003;
51. Woods, D J. Formulation in pharmacy practice. 2.^a ed. Dumedin: Pharminfotech; 2001.
52. Sweetman SC, editor. Martindale: The Complete Drug Reference. 37.^a ed.
53. Acofarma. Ficha técnica: propilenglicol [Internet]. Acofarma; 2017 [citado 11 de diciembre de 2017]. Disponible en: <http://www.acofarma.com/admin/uploads/download/4257-dec0525952d91caba371957d3a73cdaa33233fb3/main/files/Propilenglicol.pdf>
54. Kibbe A H. Handbook of Pharmaceutical Excipients. 3.^a ed. Washington: American Pharmaceutical Association and Pharmaceutical Press; 2000.
55. Acofarma. Ficha técnica: polietilenglicol [Internet]. Acofarma; 2017 [citado 11 de diciembre de 2017]. Disponible en: http://www.acofarma.com/admin/uploads/download/4517-75062ecea9c08aa6208d5f53e63a779ab0058c4a/main/files/Polietilenglico_l_400_4000_6000.pdf
56. Camerota AJ, Arnold J H. Anestesia y analgesia. En: Neatología, fisiopatología y manejo del recién nacido. 5.^a ed. Medica Panamericana; 2001.
57. Fauli C. Formas farmacéuticas líquidas de administración oral. En: Tratado de Farmacia Galénica. Madrid: Luzan S.A; 1993.

58. Acofarma.Ficha técnica: sacarosa [Internet]. Acofarma; 2019 [citado 1 de mayo de 2019]. Disponible en: <https://formulasmagistrales.acofarma.com/idb/descarga/3/f730ae98c6263016.pdf>
59. Acofarma.Ficha técnica: fructosa [Internet]. Acofarma; 2017 [citado 12 de diciembre de 2017]. Disponible en: http://www.acofarma.com/admin/uploads/descarga/6400-12aa822841b846fd9e1645a64da7abbc1324f37c/main/files/D_Fructosa.pdf
60. Gaceta dental.La importancia de la dieta en la prevención de la caries [Internet]. Gaceta dental; 2011 [citado 6 de marzo de 2018]. Disponible en: <https://www.gacetadental.com/2011/09/la-importancia-de-la-dieta-en-la-prevencion-de-la-caries-25430/#>
61. Acofarma.Ficha técnica: sorbitol [Internet]. Acofarma; 2017 [citado 13 de diciembre de 2017]. Disponible en: http://www.acofarma.com/admin/uploads/descarga/4258-3210f125daea9de682eea1430e51840e0760640f/main/files/Sorbitol_polvo_y_Sorbitol_líquido_70_.pdf
62. Orphanet.Intolerancia hereditaria a la fructosa [Internet]. Paris: Orphanet; 2015 [citado 16 de mayo de 2018]. Disponible en: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=ES&Expert=469
63. Acofarma.Ficha técnica: aspartamo [Internet]. Acofarma; 2017 [citado 13 de diciembre de 2017]. Disponible en: <http://www.acofarma.com/admin/uploads/descarga/4003-c15cebd702e806b018d03957f9a37a02d8345a22/main/files/Aspartamo.pdf>

64. Acofarma.Ficha técnica: sacarina [Internet]. Acofarma; 2017 [citado 13 de diciembre de 2017]. Disponible en: http://www.acofarma.com/admin/uploads/download/4209-b9f0cfdce24acd4c5fd249d280cb479032cb3f4/main/files/Sacarina_s__di-ca.pdf
65. Acofarma.Ficha técnica: glucosa. [Internet]. Acofarma; 2017 [citado 13 de diciembre de 2017]. Disponible en: <http://www.acofarma.com/admin/uploads/download/4017-0c7cd2142df52c3ec384b6ef7cbbf92e00f705ae/main/files/Glucosa.pdf>
66. Vidal Aliaga J.L, Vegara Luque C. Formulario COFA. Monografías Volumen I. Colegio Oficial de Farmaceúuticos de la Provincia de Alicante; 2017.
67. Committe for Medicinal Products form Human use. Reflection paper: Formulations of Choice for the paediatric population. Amsterdam: EMA; 2006.
68. Gennaro A, R. Remington Farmacia. 17.^a ed. Buenos Aires: Panamericana; 1987.
69. Pifferi G, Restani P. The safety of pharmaceutical excipients. *Farmaco*. 2003;58(8):541-50.
70. Acofarma. Ficha técnica: Ácido benzoico [Internet]. Acofarma; 2017 [citado 19 de diciembre de 2017]. Disponible en: http://www.acofarma.com/admin/uploads/download/4432-4ef309a9b047309b2a46cc8cca0c8c959993a476/main/files/Acido_benzoico.pdf
71. Suárez González J, Vera M, Teigell-Pérez N, Soriano M, Santoveña A, Fariña, J B. Conservantes y eficacia antimicrobiana en formulación pediátrica ¿riesgo o beneficio? En: IX Symposium de Unificación de criterios en Formulación pediátrica «Resupuestas eficaces y seguras»;21 de abril de 2017. Sevilla; 2017. p. 153-65.

72. Acofarma. Ficha técnica: Benzoato sódico [Internet]. Acofarma; 2017 [citado 19 de diciembre de 2017]. Disponible en: http://www.acofarma.com/admin/uploads/download/6392-53d99f4f000bccf9273f1a956f3ec3ee52ac8488/main/files/Sodio_benzoato.pdf
73. Acofarma. Ficha técnica: Nipagín y Nipasol [Internet]. Acofarma; 2017 [citado 20 de diciembre de 2017]. Disponible en: http://www.acofarma.com/admin/uploads/download/4263-0a71583455532b309cd09e6494ca324e87420010/main/files/Nipagin_y_Nipasol.pdf
74. Fagron Ibérica. Ficha Técnica: Nipasol [Internet]. Fagron Ibérica; 2013 [citado 28 de diciembre de 2017]. Disponible en: <https://es.fagron.com/es>
75. Fagron Ibérica. Ficha técnica: Nipagín [Internet]. Fagron Ibérica; 2013 [citado 28 de diciembre de 2017]. Disponible en: <https://es.fagron.com/es>
76. Castaño García M^ªT, Ruiz Rubio L, Vidal Aliaga J L. Monografías Farmacéuticas. Colegio Oficial de Farmaceúuticos de la Provincia de Alicante; 1998.
77. Coultate T. Food : the chemistry of its components. 6.^a ed. Cambridge: Royal Society of Chemistry; 2016.
78. Fagron Ibérica. Ficha técnica: sacarosa [Internet]. Fagron Ibérica; 2009 [citado 30 de diciembre de 2017]. Disponible en: <https://es.fagron.com/es>
79. Grupo de trabajo de farmacotécnica de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Vehículos en formulaciones orales líquidas para pacientes pediátricos. Farm Inf. 2014;4(3):1-14.
80. Fagron Ibérica. Ficha técnica: metilcelulosa 1500 [Internet]. Fagron Ibérica; 2007 [citado 1 de mayo de 2018]. Disponible en: <https://es.fagron.com/es>

81. Acofarma.Ficha técnica: hidroxipropilmetilcelulosa [Internet]. Acofarma; 2018 [citado 1 de mayo de 2018]. Disponible en: http://www.acofarma.com/admin/uploads/descarga/4373-47a1ee7b1d50cddacc89770a35df329dd1da0fdc/main/files/Hidroxipropil_metil_celulosa.pdf
82. Acofarma.Ficha técnica:carboximetilcelulosa sódica [Internet]. Acofarma; 2018 [citado 19 de marzo de 2018]. Disponible en: http://www.acofarma.com/admin/uploads/descarga/4202-d2fa20f6ffb1f7c5e800e786e4720c4ce163fe5f/main/files/Carboximetilcelulosa_s_dica.pdf
83. García Sánchez M^aJ, Santos Buelga D, Sayalero Marinero, M^a L. Formas orales sólidas II. En: Monografías Galénicas. Madrid: Laboratorios Glaxo; 1993.
84. Sayalero Marinero M^aL, Maderuelo Martín C. Formas sólidas orales de liberación inmediata. En: Tratado de Tecnología Farmacéutica. Madrid: Síntesis; 2017.
85. Hoag, S W. Capsules dosage form: formulation and manufacturing consideration. En: Developing solid oral dosage forms: pharmaceutical theory and practise. 2.^a ed. Academic Press; 2016.
86. Qualicaps.Posilok [Internet]. Qualicaps; 2019; [citado 28 de abril de 2019]. Disponible en: <https://qualicaps.com/en/Capsules/pharma/quali-g>
87. Capsugel. Cápsulas Duras de Gelatina Coni-Snap [Internet]. Capsugel; 2019 [citado 28 de abril de 2019]. Disponible en: <http://br.capsugel.com/ihc/coni-snap?ViewFullSite=true>
88. Aberturas Ramos M^aR, Malpeceres García del Pozo J. Conceptos básicos de farmacia galénica. En: Tratado de medicina farmacéutica. Madrid: Panamericana; 2011.

89. Acofarma. Fichas de información técnica cápsulas de gelatina dura [Internet]. Acofarma; 2018 [citado 15 de septiembre de 2018]. Disponible en: <http://www.acofarma.com/idb/descarga/3/ffd3c087cc16a9b3.pdf>
90. Fagron Ibérica. Ficha técnica: excipiente nº 1 [Internet]. Fagron Ibérica; 2009 [citado 16 de enero de 2018]. Disponible en: <https://es.fagron.com/es>
91. Aulton, M E. La ciencia del diseño de las forma farmacéuticas. New York: Churchill Livingstone; 2004.
92. Lozano C, Córdoba M . Manual de Tecnología Farmacéutica. Barcelona: Elsevier; 2012.
93. Servicio de Farmacia (Hospital Universitario 12 de Octubre). Preparación de Medicamentos. Formulación Magistral. vol II. Sucesores de Rivadeneyra S.A; 2010.
94. Junta de Castilla y León. Asistencia sanitaria en atención primaria [Internet]. Valladolid: Junta de Castilla y León; 2018 [citado 6 de abril de 2019]. Disponible en: <https://www.saludcastillayleon.es/ciudadanos/es/asistencia-sanitaria/asistencia-sanitaria-atencion-primaria>
95. Rojas Pomar, M.T. Financiación del medicamento con cargo al sistema sanitario público. DS Derecho y salud. 2011;21(2):101-6.
96. Real Decreto-ley 16/2012, de 20 de abril, de medidas urgentes para garantizar la sostenibilidad del Sistema Nacional de Salud y mejorar la calidad y seguridad de sus prestaciones. BOE nº 98 de 24 de abril de 2012.
97. Nuevo anexo b para la elaboración de fórmulas magistrales. Colegio Oficial de Farmacéuticos de León. Circular nº 10/2015 de 27 de marzo de 2015.
98. Resolución de 15 de diciembre de 2014, de la Dirección General de Cartera Básica de Servicios del Sistema Nacional de Salud y Farmacia, por la que se procede a la actualización de la cuantía máxima...BOE nº309 23 de diciembre de 2014.

99. Granda E. Formulación magistral. *Farm Prof.* 2004;18(10):8-11.
100. Whocc. Estructura y principios [Internet]. Oslo: Whocc; 2018 [citado 27 de mayo de 2019]. Disponible en: https://www.whocc.no/atc/structure_and_principles/
101. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Listados de principios activos por grupo ATC. [Internet]. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; 2016 [citado 27 de mayo de 2019]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/industria/etiquetado/conduccion/listadosPrincipios/home.htm>
102. Instituto Nacional de Estadística. Población por provincia y sexo. [Internet]. Madrid: INE; 2018 [citado 21 de septiembre de 2018]. Disponible en: <https://www.ine.es>
103. Saito J, Akabame M, Komura M, Nakamura H, Ishikawa Y. Age-Appropriate Pediatric Dosage Forms in Japan: Insights into End-User Perceptions From an Observational Cross-Sectional Survey Assessing the Acceptability of Oral Formulation. *Ther Innov Regul Sci.* 2018;
104. Brion F, Nunn AJ, Rieutord A. Extemporaneous (magistral) preparation of oral medicines for children in European hospitals. *Acta Paediatr.* 2003;92(4):486-90.
105. Castillo Talavera A, Alegre Pérez M^aE (dir). Estudio de la formulación magistral en oficina de farmacia desde 1985 a 2000 y su legislación correspondiente. [Tesis][Madrid] Universidad Complutense de Madrid;2004.
106. Rebollo Vázquez A, Álvarez Fuentes J (dir) Fernández Arévalo M^aM (dir). Estudio de la prescripción y dispensación de fórmulas magistrales en la provincia de Sevilla: impacto económico del cumplimiento del real decreto 175/2001 en las oficinas de farmacia.[.

107. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Bot Plus 2.0; [Internet]. Madrid: Bot Plus 2.0; 2018 [citado 27 de noviembre de 2018]. Disponible en: <https://botplusweb.portalfarma.com>
108. Monroe EW, Cohen SH, Kalbfleisch J, Schulz, C I. Combined H1 and H2 antihistamine therapy in chronic urticaria. Arch Dermatol. 1981;117(7):404-7.
109. Dohil M, Prendiville J S. Treatment of molluscum contagiosum with oral cimetidine: clinical experience in 13 patients. Pediatr Dermatol. 1996;13(4):310-2.
110. Antony F, Cliff S, Ahmad A, Holden C. Double-blind placebo- controlled study of oral cimetidine treatment for molluscum contagiosum. Br J Dermatol. 2001;145:122-9.
111. Pimentel CL, Peramiquel L, Puig, L L. Molusco contagioso. Farm Prof. 2004;18(3):72-7.
112. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Medicamentos con el principios activo: dexametasona [Internet]. Madrid: Bot Plus 2.0; 2018 [citado 21 de noviembre de 2018]. Disponible en: <https://botplusweb.portalfarma.com/botplus.aspx?a&unComponente=1&Buscar.x=1&tipoBusqueda=MedicamentosPA&codpa=859>
113. Acofarma.Ficha técnica: dexametasona base y dexametasona-21-fosfato [Internet]. Acofarma; 2018 [citado 4 de noviembre de 2018]. Disponible en: <http://www.acofarma.com/es/descarga/4402>
114. Desabastecimiento del medicamento fortecortin. Colegio Oficial de Farmacéuticos de León circular nº 15/2014 de 9 de mayo de 2014.

115. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Medicamentos con el principio activo: Levotiroxina [Internet]. Madrid: Bot Plus 2.0; 2018 [citado 21 de noviembre de 2018]. Disponible en: <https://botplusweb.portalfarma.com/botplus.aspx?a&unComponente=1&Buscar.x=1&tipoBusqueda=MedicamentosPA&codpa=1633>
116. Martín-Aragón S, Benedí J. Placebos, pasado y presente. *Farm Prof.* 2004;18(9):74-7.
117. Agenjo Rodríguez E.M, Latorre Pérez A. Efecto placebo: Beneficios en la seguridad del paciente. En: V Congreso internacional virtual de enfermería y fisioterapia « Ciudad de Granada». Granada; 2014.
118. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Medicamentos con el principio activo: ranitidina [Internet]. Madrid: Bot Plus 2.0; 2018 [citado 21 de noviembre de 2018]. Disponible en: <https://botplusweb.portalfarma.com/botplus.aspx?a&unComponente=1&Buscar.x=1&tipoBusqueda=MedicamentosPA&codpa=3177>
119. Schaefer P. Acute and Chronic Urticaria: Evaluation and Treatment. *Am Fam Physician.* 2017;95(11):717-24.
120. Pimentel C.L, Puig LL, Alomar A. Vitíligo. Despigmentación cutánea. *Farm Prof.* 2002;16(4):61-8.
121. Carrascosa, J M. Fototerapia y fotoquimioterapia. *Actas Dermosifiliogr.* 2004;95(4):259-84.
122. Lázaro Trémul A.C, Sánchez Salas, M P. Vitíligo: principales opciones terapéuticas. *Med Cutan Ibero Lat Am.* 2006;34(2):81-8.
123. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Medicamentos con el principio activo: metoxaleno [Internet]. Madrid: Bot Plus 2.0; 2018 [citado 27 de noviembre de 2018]. Disponible en: <https://botplusweb.portalfarma.com/botplus.aspx?a&unComponente=1&Buscar.x=1&tipoBusqueda=MedicamentosPA&codpa=1872>

124. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Oxsolaren 10 mg 25 cápsulas [Internet]. Madrid: Bot Plus 2.0; 2018 [citado 1 de junio de 2019]. Disponible en: <https://botplusweb.portalfarma.com/botplus.aspx>
125. Pérez Carmona L, Fernandez Lorente M, Jaén Olasolo P. Tratamiento del vitíligo. Más dermatología. 2007;(1):4-14.
126. Pimentel C.L, Puig LL AA. Vitíligo.Despigmentación cutánea. Farm Prof. 2002;16(4):61-8.
127. Sánchez-Regaña M, Llambí-Mateos F, Salleras-Redonnet M, Iglesias Sancho M, Collgros Totosaus H, Umbert-Millet P. La formulación magistral en la terapéutica dermatológica actual. Actas Dermosifiliogr. 2013;104(9):738-56.
128. ASPAVIT. Vitíligo [Internet]. ASPAVIT; 2015 [citado 28 de noviembre de 2018]. Disponible en: <http://aspavit-vitiligo.blogspot.com/2015/04/vitiligo-aspavit-asociacion-de.html>
129. Iranzo Fernández P. Dermatitis herpetiforme. Patogenia, diagnostico y tratamiento. Med Cutan Ibero Lat Am. 2010;38(1):5-15.
130. Clavellina Miller M, Moreno Coutiño G. Dapsona: su uso en dermatología. Dermatología cosmética, médica y quirúrgica. 2014;12(1):47-51.
131. Herrero-González, J E. Guía clínica de diagnóstico y tratamiento de la dermatitis herpetiforme. Actas Dermosifiliogr. 2010;101(10):820-6.
132. Fagron Ibérica.Prescripción Magistral. Dapsona: utilidad de la formulación magistral [Internet]. Fagron Ibérica; 2009 [citado 26 de noviembre de 2018]. Disponible en: <http://www.formulistasdeandalucia.es/ficherosdocumentos/prescripcionmagistral15.pdf>

133. Cartwright T, Edean N, Porter A. Illness perceptions, coping and quality of life in patients with alopecia. *Br J Dermatol.* 2009;160(5):1034-9.
134. Guerra-Tapia A, González-Guerra E, De la Cruz-Bertolo J. Alopecia femenina y sistemas de integración capilar: repercusión psicológica. *Med Cutan Ibero Lat Am.* marzo de 2012;40(4):103-8.
135. Sarwaya ME, Price V H. Different levels of 5- α -reductase type i and ii, aromatase and androgen receptor in hair follicles of women and men with androgenetic alopecia. *J Invest Dermatol.* 1997;109(3):296-300.
136. Chartier MB, Hoss DM, Grant-Kels J M. Approach to the adult female patient with diffuse nonscarring alopecia. *J Am Acad dermatology.* 2002;47(6):818-20.
137. Tosti A, Piraccini B M. Androgenetic alopecia. *Int J Dermatol.* 1999;1:1-7.
138. Pintado-Ortega C, Saceda-corrado D, Buendía-Castaño D, Fernández-González P, Moreno-Arrones O.M, Fonda-PAscual P, Alegre-Sánchez A, Rodríguez-Barata A.R, Vañó-Galván S. Estudio transversal acerca de los hábitos de prescripción en alopecia androgénica de los dermatólogos de España en 2017. *Actas Dermosifiliogr.* 2018;109(6):536-42.
139. Shanshanwal SJ, Dhurat R S. Superiority of dutasteride over finasteride in hair regrowth and reversal of miniaturization in men with androgenetic alopecia: A randomized controlled open-label, evaluator-blinded study. *Indian J Dermatology Venereol Leprol.* 2017;83(1):47-54.
140. Gubelin Harcha W, Barboza Martínez J, Tsai TF, Katsuoka K , Kawashima M, Tsuboi R, Barnes A, Ferron-Brady G, Chetty D. A randomized, active- and placebo-controlled study of the efficacy and safety of different doses of dutasteride versus placebo and finasteride in the treatment of male subjects with androgenetic alopecia. *J Am Acad Dermatology.* 2014;70(3):489-98.

141. Greaves M W. Chronic urticaria. *N Engl J Med.* 1995;332(26):1767-72.
142. Kaplan A P. Clinical practice. Chronic urticaria and angioedema. *N Engl J Med.* 2002;346(3):175-9.
143. Curto-Barredo L, Silvestre JF, Giménez-Arnau A M. Actualización en el tratamiento de la urticaria crónica. *Actas Dermosifiliogr.* 2014;105(5):469-82.
144. O'Donnell BF, Lawlor F, Simpson J, Morgan M, Greaves M W. The impact of chronic urticaria on the quality of life. *Br J Dermatol.* 1997;136(2):197-201.
145. Baiardini I1, Giardini A, Pasquali M, Dignetti P, Guerra L, Specchia C, Braidó F, Majani G, Canonica G W. Quality of life and patients' satisfaction in chronic urticaria and respiratory allergy. *Allergy.* 2003;58(7):621-3.
146. Barco D, Alomar A. Rosácea. *Actas Dermosifiliogr.* 2008;99(4):244-56.
147. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Medicamentos con el principio activo: ácido acetilsalicílico [Internet]. Madrid: Bot Plus 2.0; 2019 [citado 1 de junio de 2019]. Disponible en: <https://botplusweb.portalfarma.com/botplus.aspx?a&unComponente=0&Buscar.x=1&tipoBusqueda=MedicamentosPA&codpa=31>
148. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Medicamentos con el principio activo: fenitoína [Internet]. Madrid: Bot Plus 2.0; 2018 [citado 28 de noviembre de 2018]. Disponible en: <https://botplusweb.portalfarma.com/botplus.aspx>
149. Celulasa. Ficha técnica. Fagron. [citado 30 de noviembre de 2018]; Disponible en: <https://es.fagron.com/es>
150. Valdés S, Maldonado-Araque C, Lago-Sampedro, Lillo J, García-Fuentes E, Pérez-Valero V et al. Population-Based National Prevalence of Thyroid Dysfunction in Spain and Associated Factors: Di@bet.es Study. *Thyroid.* 2017;27(2):156-66.

151. Díaz Madero A, López Ferreras A. Estimación de la prevalencia del hipotiroidismo en Castilla y León y evolución desde 1992 al 2000 através del consumo de hormonas tiroideas. *Rev Esp Salud Publica*. 2001;75(4):345-52.
152. Zawilska JB, Kene DJ, Arendt J. Physiology and pharmacology of melatonin in relation to biological rhythms. *Pharmacol Rep*. 2009;61(3):383-410.
153. Reiter R J. Pineal melatonin: Cell biology of its synthesis and of its physiological interactions. *Endocr Rev*. 1991;12(2):151-80.
154. Garjón Parra J. Melatonina para los trastornos del sueño. *Bitn*. 2014;22(1):1-12.
155. Weishaupt JH, Bartels C, Pölking E, Dietrich J, Rohde G, Poeggeler B et al. Reduced oxidative damage in ALS by high-dose enteral melatonin treatment. *J Pineal Res*. 2006;41(4):313-23.
156. Consejo General de Colegios Oficiales de farmacéuticos.H02: Corticoesteroides sistémicos [Internet]. Madrid: Bot Plus 2.0; [citado 3 de diciembre de 2018]. Disponible en: <https://botplusweb.portalfarma.com/Documentos/2016/7/5/100405.pdf>
157. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Celestone oral 0,5 mg/mL gotas orales [Internet]. Madrid: Bot Plus 2.0; 2018 [citado 28 de noviembre de 2018]. Disponible en: <https://botplusweb.portalfarma.com/botplus.aspx>
158. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Celestone oral repetabs 1 mg [Internet]. Madrid: Bot Plus 2.0; 2018 [citado 28 de noviembre de 2018]. Disponible en: <https://botplusweb.portalfarma.com/botplus.aspx>

159. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Celestone oral 0,5 mg [Internet]. Madrid: Bot Plus 2.0; 2018 [citado 28 de noviembre de 2018]. Disponible en: <https://botplusweb.portalfarma.com/botplus.aspx>
160. Asensio-Sánchez V M. ¿Las vitaminas y los oligoelementos son peligrosos? Arch Soc Esp Oftalmol. 2010;85(2):79-82.
161. Alcázar R, Egocheaga M^{al}, Orte L, Lobos J.M^a, González Parra E, Álvarez Guisasola F et al. Documento de consenso SEN-semFYC sobre la enfermedad renal crónica. Nefrología. 2008;28(3):273-82.
162. Otero A, de Francisco A , Gayoso P, García F . Prevalencia de la enfermedad renal crónica en España: resultados del estudio EPIRCE. Nefrología. 2010;30(1):78-86.
163. de Brito-Ashurst I, Varagunam M, Raftery MJ, Yaqoob M M. Bicarbonate Supplementation Slows Progression of CKD and Improves Nutritional Status. J Am Soc Nephrol. 2009;20(9):2075-84.
164. Orphanet.Mastocitosis sistémica [Internet]. Paris: Orphanet; 2008 [citado 3 de diciembre de 2018]. Disponible en: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Ing=ES&Expert=2467
165. de la Hoz B, González de Olano D, Álvarez I, Sánchez R, Núñez R, Sánchez I, Escribano L. Guías clínicas para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de las mastocitosis. An Sist Sanit Navar. 2008;31(1):11-32.
166. Barroso C, Ferré R, Gallego V, Hernández Y WM, Moreno E el al, Pozas MT, Hidalgo E, Feal B, Cirujeda C, et al. Pediatría [Internet]. Madrid: Sefh; 2017 [citado 26 de noviembre de 2017]. Disponible en: <https://www.sefh.es/bibliotecavirtual/fhtomo2/CAP17.pdf>
167. Seyberth HW, Kauffman R, E . Basics and Dynamics of Neonatal and Pediatric Pharmacology. Handb Exp Pharmacol. 2011;205:3-49.
168. Peiré García M A. Importancia de la farmacología clínica en Pediatría. An pediatría. 2010;72(2):99-102.

169. Peiré M A. Situaciones fisiológicas que modifican la respuesta II: el niño. En: Velazquez Farmacología Básica y Clínica. 18.^a ed. Editorial Médica Panamericana; 2008.
170. Balbi, H J. Chloramphenicol: a review. *Pediatr Rev.* 2004;25(8):284-8.
171. Weiss CF, Glazko AJ, Weston J K. Chloramphenicol in the newborn infant. A physiologic explanation of its toxicity when given in excessive doses. *N Engl J Med.* 1960;262:787-94.
172. Pesaturo KA, Ramsey EZ, Johnson PN, Taylor L M. Introduction to pediatric pharmacy practise. *Am J Heal Pharm.* 65(14):1314-9.
173. Villaronga Flaqué M, Mas Comas A. Formulación magistral en pediatría. En: *Farmacia Pediática Hospitalaria.* Elsevier Doyma; 2011. p. 161-79.
174. Shirkey H. Therapeutic orphans. *J Pediatr.* 1968;72(1):119-20.
175. Saladrigas, M^a V. El sistema de clasificación ATC de sustancias farmacéuticas para uso humano. *Panacea.* 2004;5(15):58-60.
176. Vandenplas Y, Hauser B. An updated review on gastro-esophageal reflux in pediatrics. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2015;9(12):1511-21.
177. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Medicamentos con el principios activo: Ácido fólico [Internet]. Madrid: Bot Plus 2.0; 2018 [citado 27 de noviembre de 2018]. Disponible en: <https://botplusweb.portalfarma.com/botplus.aspx?a&unComponente=1&Buscar.x=1&tipoBusqueda=MedicamentosPA&codpa=1240>
178. Karara AH, Hines R, Demir Z. Evaluation of the Most Frequently prescribed extemporaneously compounded veterinary medications. *Int J Pharm Compd.* 2016;20(6):461-7.
179. Davis J. Compounding for creatures: What works. *Int J Pharm Compd.* 1999;3(3):182-5.

180. Portalveterinaria. Manejo del paciente con epilepsia (y II). [Internet]. Portal veterinaria: grupo asis; 2014; [citado 28 de mayo de 2019]. Disponible en: <https://www.portalveterinaria.com/articoli/articulos/24051/manejo-del-paciente-con-epilepsia-y-ii.html>

ANEXOS

ANEXO I. BOCYL N° 116 DE 18 DE JUNIO 2004

B.O.C. y L. - N.º 116

Viernes, 18 de junio 2004

8435

ANEXO I

<input type="checkbox"/> OFICINA DE FARMACIA		<input type="checkbox"/> SERVICIO DE FARMACIA	
Farmacéutico/s Titular/es o Jefe del Servicio:			
Dirección:			
Población:		Provincia:	
Teléfono:	Fax:	Correo Electrónico:	

COMUNICA, A FIN DE OBTENER LA CORRESPONDIENTE ACREDITACIÓN:

que elabora una o varias fases de fórmulas magistrales y preparados oficinales para la dispensación en su propio establecimiento, de acuerdo con lo establecido en el *REAL DECRETO 175/2001, de 23 de febrero, por el que se aprueban las normas de correcta elaboración y control de calidad de fórmulas magistrales y preparados oficinales*, en las siguientes formas farmacéuticas:

Formas Farmacéuticas Tópicas. F. F. Líquidas (Orales y Rectales) F. F. Sólidas: Papelillos. F. F. Sólidas: Cápsulas F. F. Sólidas: Supositorios. F. F. Sólidas: Óvulos. F. F. Sólidas: Píldoras. F. F. Sólidas: Gránulos.	F. F. Sólidas: Comprimidos. F. F. Sólidas: Grageas. F. F. Sólidas: Gránulos o Glóbulos de Homeopatía. F. F. Estériles Tópicas. F. F. Parenterales. F. F. Liofilizadas Otras: _____ _____
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

A esta comunicación se adjunta la siguiente documentación:

Plano del local y memoria descriptiva. Relación de equipamiento y utillaje. PNT de atribuciones del personal.	Modelos de Etiquetado. Modelo de Hoja de Información al Paciente. Otros: _____
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------

En _____, a de ____ de _____ de _____ Firma

ILMO. DIRECTOR GENERAL DE SALUD PÚBLICA Y CONSUMO

ANEXO II. BOCYL N° 116 DE 18 DE JUNIO 2004

8436

Viernes, 18 de junio 2004

B.O.C. y L. - N.º 116

ANEXO II

<input type="checkbox"/> OFICINA DE FARMACIA		<input type="checkbox"/> SERVICIO DE FARMACIA	
Farmacéutico/s Titular/es o Jefe del Servicio:			
Dirección:			
Población:		Provincia:	
Teléfono:	Fax:	Correo Electrónico:	

SOLICITA:

Renovación de la ACREDITACIÓN de fecha _____ relativa a que las siguientes formas farmacéuticas se elaboran de acuerdo con lo establecido en el *REAL DECRETO 175/2001, de 23 de febrero, por el que se aprueban las normas de correcta elaboración y control de calidad de fórmulas magistrales y preparados oficinales*:

Formas Farmacéuticas Tópicas. F. F. Líquidas (Orales y Rectales) F. F. Sólidas: Papelillos. F. F. Sólidas: Cápsulas F. F. Sólidas: Supositorios. F. F. Sólidas: Óvulos. F. F. Sólidas: Píldoras. F. F. Sólidas: Gránulos.	F. F. Sólidas: Comprimidos. F. F. Sólidas: Grageas. F. F. Sólidas: Gránulos o Glóbulos de Homeopatía. F. F. Estériles Tópicas. F. F. Parenterales. F. F. Liofilizadas Otras: _____
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

DECLARA:

Que el citado establecimiento no ha modificado su actividad, locales, utillaje y equipamiento más relevante en lo relativo a formas magistrales y preparados oficinales.

Que el citado establecimiento ha realizado las siguientes modificaciones no sustanciales:

En _____, a de ____ de _____ de _____

Firma

ILMO. DIRECTOR GENERAL DE SALUD PÚBLICA Y CONSUMO

ANEXO III. BOCYL N° 116 DE 18 DE JUNIO 2004

B.O.C. y L. - N.º 116

Viernes, 18 de junio 2004

8437

ANEXO III

<input type="checkbox"/> OFICINA DE FARMACIA		<input type="checkbox"/> SERVICIO DE FARMACIA	
Farmacéutico/s Titular/es o Jefe del Servicio:			
Dirección:			
Población:		Provincia:	
Teléfono:	Fax:	Correo Electrónico:	

SOLICITA AUTORIZACION:

Para elaborar para terceros una o varias fases de fórmulas magistrales y preparados oficinales de acuerdo con lo establecido en el *REAL DECRETO 175/2001, de 23 de febrero, por el que se aprueban las normas de correcta elaboración y control de calidad de fórmulas magistrales y preparados oficinales*, en las siguientes formas farmacéuticas:

Formas Farmacéuticas Tópicas. F. F. Líquidas (Orales y Rectales) F. F. Sólidas: Papelillos. F. F. Sólidas: Cápsulas F. F. Sólidas: Supositorios. F. F. Sólidas: Óvulos. F. F. Sólidas: Píldoras. F. F. Sólidas: Gránulos.	F. F. Sólidas: Comprimidos. F. F. Sólidas: Grageas. F. F. Sólidas: Gránulos o Glóbulos de Homeopatía. F. F. Estériles Tópicas. F. F. Parenterales. F. F. Liofilizadas Otras: _____
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

A esta solicitud se adjunta la siguiente documentación:

Plano del local y memoria descriptiva. Relación de equipamiento y utillaje. PNT de atribuciones del personal. PNT de transporte. Listado del resto de PNT.	Modelos de Registros. Modelos de Etiquetado. Modelo de Hoja de Información al Paciente. Modelo de Contrato. Otros: _____
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

En _____, a de ____ de _____ de _____

Firma

ILMO. DIRECTOR GENERAL DE SALUD PÚBLICA Y CONSUMO

ANEXO IV. BOCYL N° 116 DE 18 DE JUNIO 2004

8438

Viernes, 18 de junio 2004

B.O.C. y L. - N.º 116

ANEXO IV

<input type="checkbox"/> OFICINA DE FARMACIA		<input type="checkbox"/> SERVICIO DE FARMACIA	
Farmacéutico/s Titular/es o Jefe del Servicio:			
Dirección:			
Población:		Provincia:	
Teléfono:	Fax:	Correo Electrónico:	

SOLICITA:

Renovación de la AUTORIZACIÓN de fecha _____ relativa a la elaboración para terceros de una o varias fases de fórmulas magistrales y preparados oficinales de acuerdo con lo establecido en el *REAL DECRETO 175/2001, de 23 de febrero, por el que se aprueban las normas de correcta elaboración y control de calidad de fórmulas magistrales y preparados oficinales*, en las siguientes formas farmacéuticas:

Formas Farmacéuticas Tópicas. F. F. Líquidas (Orales y Rectales) F. F. Sólidas: Papelillos. F. F. Sólidas: Cápsulas F. F. Sólidas: Supositorios. F. F. Sólidas: Óvulos. F. F. Sólidas: Píldoras. F. F. Sólidas: Gránulos.	F. F. Sólidas: Comprimidos. F. F. Sólidas: Grageas. F. F. Sólidas: Gránulos o Glóbulos de Homeopatía. F. F. Estériles Tópicas. F. F. Parenterales. F. F. Liofilizadas Otras: _____
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

DECLARA:

Que el citado establecimiento no ha modificado su actividad, locales, utillaje y equipamiento más relevante en lo relativo a formas magistrales y preparados oficinales.

Que el citado establecimiento ha realizado las siguientes modificaciones no sustanciales:

En _____, a de _____ de _____ de _____

Firma

ILMO. DIRECTOR GENERAL DE SALUD PÚBLICA Y CONSUMO

