

Actuación del farmacólogo clínico en los planes hospitalarios de terapéutica antiinfecciosa

R. Martí Massó*/J. Honorato*

El alarmante incremento del consumo de fármacos antiinfecciosos que presentan las estadísticas actuales es debido en gran parte a la terapéutica ambulatoria, sin embargo y aún en menor proporción el consumo a nivel de hospitales ha sufrido también un alza importante.

De las 424 nuevas especialidades aparecidas en el año 1975, 289 corresponden a antibióticos, lo que supone un 68 % del total. De estas 289 especialidades, 141 fueron cefalosporinas y 113 penicilinas o derivados.

Si tenemos en cuenta que el consumo actual de antibióticos en España supone un elevado número de miles de millones de pesetas, nos podemos dar cuenta de que estamos ante uno de los problemas acuciantes que precisa de resolución urgente y creemos que esta solución debe venir planteada de primera intención, por parte de los Centros Hospitalarios del país.

Otro factor indiscutiblemente más importante que el económico es la génesis de yatrogenia que este abultado consumo presupone y que es la base primordial del establecimiento de una política antibiótica, que como decía antes, si de entrada el único recurso es iniciarla a nivel de áreas que podríamos llamar privilegiadas, como son los Hospitales Docentes, no por ello debemos desistir de incursiones a otros niveles.

La creciente complejidad que han engendrado éste y otros muchos problemas a la medicina y farmacia moderna, han dificultado sobremanera el ejercicio simultáneo de ambas profesiones, hasta el punto de que estamos asistiendo a una lamentable separación y es un hecho reconocido por muchos profesionales, la necesidad de acercar estas dos importantes disciplinas.

Hace ya tiempo, Sir Ronald Tumbidge, profesor de Medicina de la Universidad de Leeds, reconocía en la Conferencia Farmacéutica Británica un error de prescripción en los Hospitales Docentes de Inglaterra, entre el 40-50 %. Si a ello unimos el desconocimiento por imposible, de la complicada materia de incompatibilidad medicamentosa, acciones sinérgicas, interacciones, etc., estamos ante un campo tan amplio, que lógicamente la Medicina Clínica se muestra impotente para dominarlo.

Conscientes de esta necesidad, médicos y farmacéuticos han aunado sus esfuerzos para difundir información sobre medicamentos. Ejemplo notable de ello es Suecia,

donde se han organizado campañas a escala nacional, promovidas por comisiones farmacológicas en ambientes hospitalarios. Es precisamente a nivel de estas comisiones donde el farmacólogo clínico sirve de puente de unión entre el médico y el farmacéutico.

El único factor que limita el número y efectividad de su ejercicio estriba en la deplorable penuria que de farmacólogos clínicos sufre la medicina actual.

Creemos que la Farmacología Clínica tiene una finalidad específica al aunar conocimientos empíricos, científicos y prácticos, orientados hacia una utilización cada vez más correcta del tratamiento medicamentoso, bien en la utilización de drogas aisladas, asociación de ellas, o combinadas con otras pautas terapéuticas médicas o quirúrgicas.

En este sentido consideramos cuatro apartados como funciones básicas de la Farmacología Clínica.

I. Función asistencial

Corresponde a este capítulo la aplicación correcta de la praxis clínica de la terapéutica farmacológica, tema predominante donde gravita la máxima responsabilidad del farmacólogo clínico, en constante diálogo con el clínico, tanto en su vertiente científica como práctica.

Precisamente es ésta una de las razones fundamentales de nuestra inclusión en los Programas de Control de Antibióticos: la íntima relación entre el clínico y el farmacólogo clínico.

Dentro de esta función asistencial y ciñéndonos como es lógico a la problemática de utilización de antibióticos, el farmacólogo clínico interviene asesorando al clínico en aquellas situaciones especiales motivadas, bien por la enfermedad del paciente, bien por los esquemas generales que respecto a la política de uso de antibióticos dicte la Comisión de Farmacia y Terapéutica en un momento determinado.

El médico veterano recordará que en las Facultades tuvo que aprender una lista de incompatibilidades farmacéuticas para que sus prescripciones magistrales no intoxicaran al paciente. Estos problemas pertenecen al pasado gracias al desarrollo de la Industria Farmacéutica, pero ha surgido una problemática no menos grave con un nuevo tipo de incompatibilidad. Se trata de la interacción medicamentosa.

Desgraciadamente no es raro que el paciente hospitalizado reciba más de un tipo de fármaco simultánea-

* Servicio de Farmacología Clínica. Clínica Universitaria. Facultad de Medicina. Universidad de Navarra. Pamplona.

mente. En la mayoría de hospitales de EE. UU. según Jan Koch-Weser y Salomón, los pacientes reciben un promedio de diez a trece fármacos durante la hospitalización y muchos de ellos llegan hasta veinte. Dado que las posibilidades de interacción medicamentosa aumentan en progresión geométrica al número de formas simultáneas, nos hallamos ante un terreno difícilmente explorable (fig. 1).

La investigación a través de la espectrofotometría, cromatografía de gases y fragmentografía de masas, permite al farmacólogo clínico la identificación rutinaria de distintas sustancias en el organismo.

El estudio de la farmacodinámica y en su vertiente más práctica desde el punto de vista clínico de la biodisponibilidad de los fármacos, mediante marcaje isotópico con KITS de radioinmunoensayo estandarizados y/o detección de concentraciones séricas, libres o ligadas a proteínas a través de contadores beta, permite muchas veces un control del antibiótico a cualquier nivel de la economía, hasta tal punto que su interés, aparte de la certeza absoluta que nos proporciona respecto a su presencia en el foco de infección, nos permite la fina detección de una serie de circunstancias especiales que alteren la normal farmacocinesia de la droga, ejemplo típico de ello es la interacción medicamentosa.

II. Función investigadora

Considerando que todo hospital y más aún con el apellido universitario, tiene una misión investigadora que cumplir, tanto a nivel personal como institucional. La Farmacología Clínica debe orientarse en este sentido, siendo no sólo fuente de nuevas inquietudes, fomentan-

do líneas de investigación motivadas o no por elaboración de tesis doctorales, sino por la propia situación específica hospitalaria, tratando de irradiarlas al propio entorno. Lógicamente en este sentido se mueve la inquietud imprescindible para deducir con objetividad la eficacia de fármacos conocidos y para situar, en su justo valor, los avances terapéuticos que se vayan produciendo.

III. Función docente

Creemos que esta faceta debe establecerse a todos los niveles del propio hospital como centro de formación continuada de todos sus estamentos: médicos, estudiantes, enfermeras, etc. Todos ellos deben sentirse guiados por las directrices generales de la Farmacología Clínica en la correcta utilización de los antibióticos. Crear inquietudes constantes de participación continuada en los programas de control, investigación y ensayo, aunque en ambas vertientes sean los jefes del departamento y jefes de servicio, quienes con su valiosa experiencia maten y proyecten en cada caso particular cualquier medida a tomar. De este modo a su vez, Farmacología Clínica está recibiendo las enseñanzas derivadas de la relación interdepartamental y del clínico.

IV. Función económica

Esta vertiente muchas veces desconocida, otras infravalorada y siempre incómoda es, en la actualidad, una de las grandes generadoras de masacres hospitalarias.

RELACION ENTRE NUMEROS DE FARMACOS ADMINISTRADOS, PORCENTAJE DE REACCIONES ADVERSAS, MORTALIDAD Y DURACION DE ESTANCIA EN EL HOSPITAL

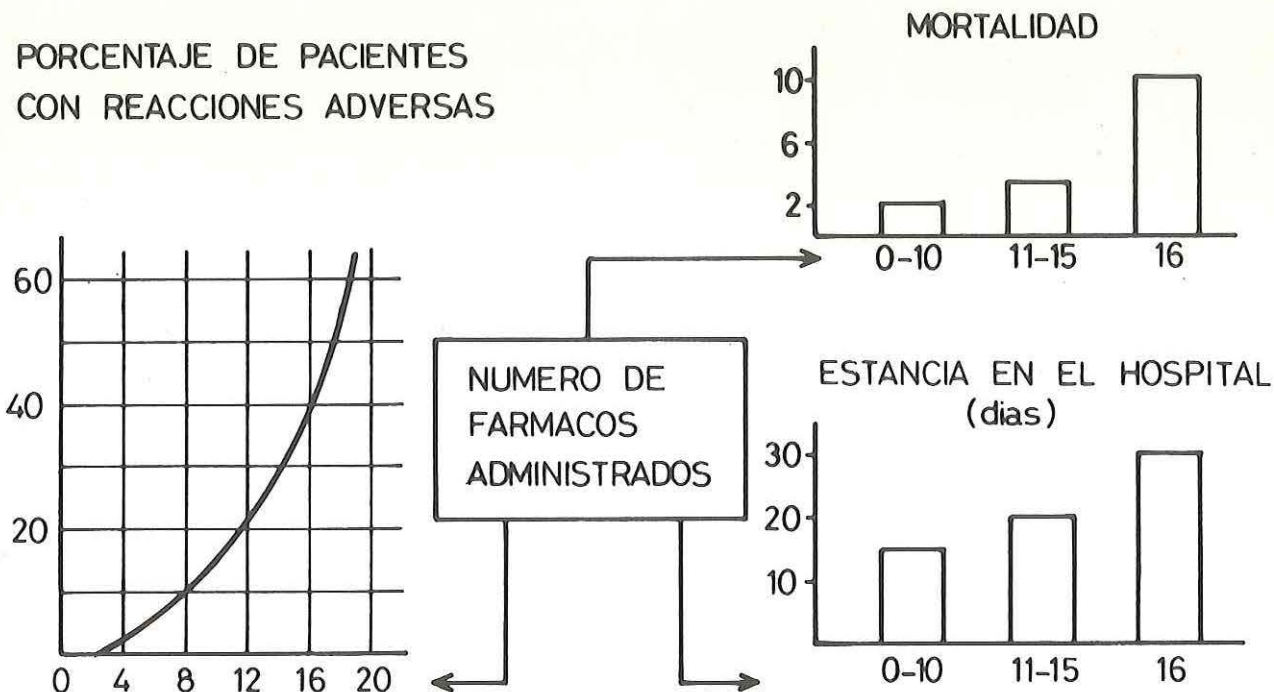


Fig. 1.—Relación entre número de fármacos administrados, porcentaje de reacciones adversas, mortalidad y duración de estancia en el hospital.

Debemos tener en cuenta que casi un 23 % del gasto general de un centro hospitalario deriva hacia la farmacia hospitalaria; si encima consideramos que la terapéutica antibiótica viene a ser de un promedio general del 50 % de recetas dispensadas, teniendo en cuenta que los precios de los antibióticos superan con creces la media general de los precios de las recetas, llegamos a la conclusión que el gasto por antibióticos supera el 70 % del gasto bruto que deriva a la farmacia (cifras de 1976).

Lógicamente, la vigilancia de esta faceta no debe ser nunca factor predominante y desde luego no puede ni debe restar eficacia a la gestión terapéutica y sí redundar en beneficio de una más ágil capacidad utilitaria de los stocks de drogas, que necesariamente permitirán un desarrollo más armonioso del conjunto hospitalario, al derivar esta reducción de costes hacia otras vertientes tales como la docente, investigación, etc.

V. Fundamentos

En noviembre de 1970, sensibilizados por el creciente uso de antibióticos, fueron trazados los primeros esbozos de un programa de control a partir de la recién creada Comisión de Farmacia y Terapéutica. La propia inercia y la experiencia adquirida nos han llevado a un cierto perfeccionamiento de la mecánica, hasta la actualidad en que prácticamente la labor diaria de una persona, con una dedicación muy reducida, permite en todo momento un conocimiento del estado de la antibioterapia.

La constitución de la Comisión de Farmacia y Terapéutica queda especificada en la fig. 2.

Su revisión es convocada en general de forma quincenal, aunque accidentalmente y si las circunstancias lo aconsejan puede ser convocado con mayor frecuencia y por indicación específica de cualquiera de sus miembros.

Las funciones de la Comisión, referidas en particular al programa de control de la antibioterapia, vienen expresadas en los siguientes apartados:

Función generadora, que podríamos especificar como el trazado de las directrices del programa.

Función rectora, vigilancia periódica de los planes propuestos.

Función supervisora, de relación y conexión interdepartamental.

Función receptora, de datos procedentes de la bibliografía, de la práctica diaria y de las propias investigaciones de los departamentos.

Elaboración de datos, análisis y programación del plan.

Ejecución de órdenes, directamente a través de sus miembros o a través de publicaciones periódicas internas son el trazado de las líneas de actuación según los resultados obtenidos.

Lógicamente, la actuación y la insistencia diaria en la vigilancia de los planes escapan un tanto a las funciones del Comité, siendo en este caso los distintos miembros de los departamentos rectores, los encargados del control permanente, incluso como verdadero centro integrador y proporcionador de datos de funcionamiento continuo.

INFORMACION Y CONTROL DE ANTIBIOTICOS. ESQUEMA DE FUNCIONAMIENTO

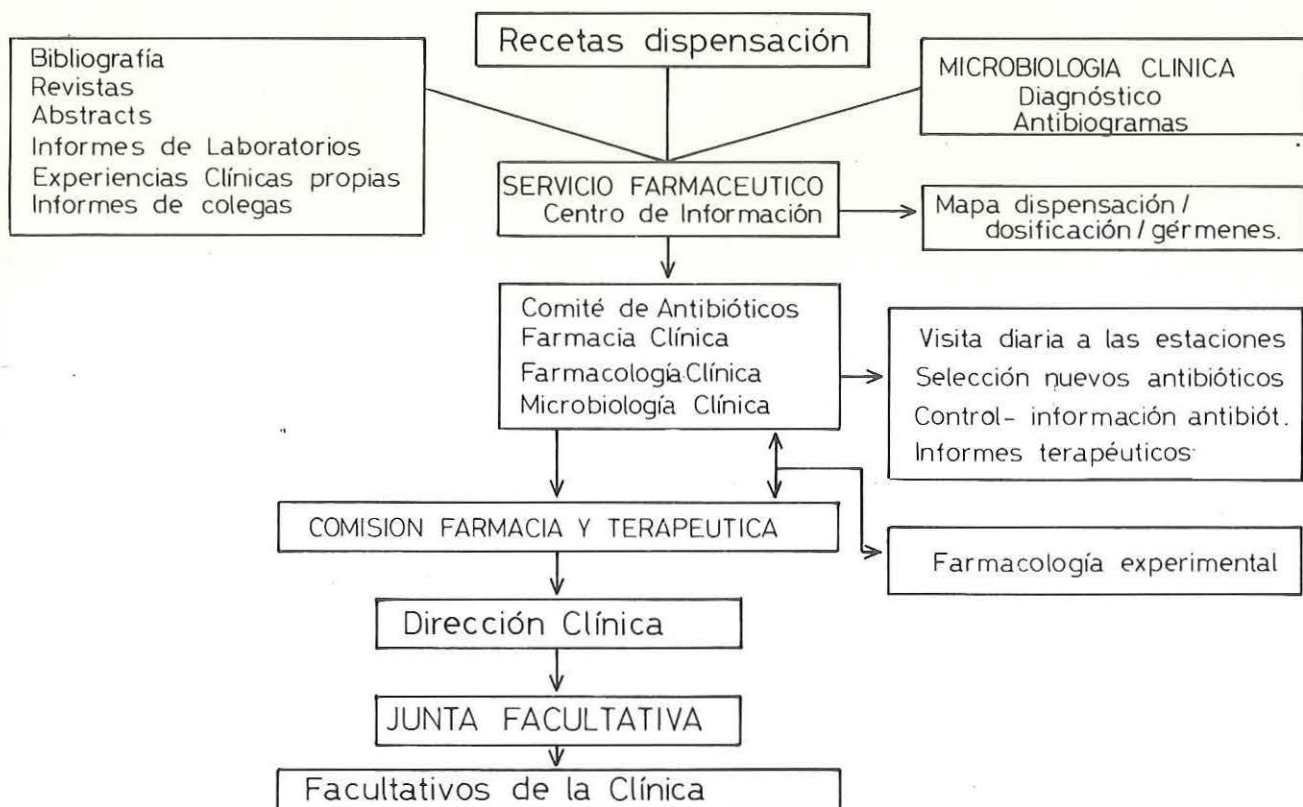


Fig. 2.—Información y control de antibióticos. Esquema de funcionamiento.

VI. Selección de la antibioterapia

Es habitual la postura adoptada por el clínico ante un cuadro febril, interpretándolo no siempre, pero sí casi siempre, como un cuadro infeccioso. Desde luego será la práctica diaria y en este caso la experiencia, vista la ineficacia de la terapéutica y lógicamente las investigaciones clínicas posteriores las que derivan al clínico hacia otra etiología del síntoma fiebre (colagenosis, fiebre maligna, endocrinopatías, etc.), pero este paciente ha recibido ya una antibioterapia mínima de una semana. Las conclusiones de la primera ponencia del II Symposium Internacional sobre Antibioterapia Hospitalaria fueron claras en el sentido de que existe un error de prescripción de antibióticos superior al 70 %.

Creemos que el porcentaje de fiebres sépticas supera con creces al origen febril de otra etiología; sin embargo pensamos que no debe el clínico radicalizar su postura ante un cuadro febril y valorarlo en el momento que la clínica o los estudios complementarios le reporten datos de suficiente valor para interpretarlo como un síndrome infeccioso.

Otras veces, la decisión deberá ser más urgente. En este momento no existe ninguna contraindicación para establecer una terapéutica antibiótica de entrada, me refiero al paciente que ingresa, por ejemplo, con un shock endotóxico, un cuadro de meningitis, etc., es decir un cuadro lo suficientemente grave para obligar a este tipo de terapéutica.

Para la elección de antibioterapia de principio, debe el médico valorar los siguientes apartados:

1. Identificación del agente causal, a ser posible con un estudio antibiográfico.

Caso de no tipificar el germen causal de forma, no digo rotunda pero sí probable por la clínica y en el caso de que el antibiograma se retrase, aconsejamos la utilización de un antibiótico de espectro reducido o medio de acción bactericida. Normalmente, nosotros abogamos por la penicilina y derivados dados los excelentes resultados obtenidos con ellos, su amplio margen de eficacia dentro de su "espectro reducido", su bajo coste y su confianza de utilización. Sabemos que existen tendencias actuales que abogan por la utilización sistemática de otros antibióticos, sobre todo de cefalosporinas; sin embargo, creemos encarecen de forma espectacular la terapéutica, aparte que los gérmenes aislados en sucesivos períodos y el estudio comparado de sensibilidades para uno y otro, no nos dan las suficientes garantías para aceptar el cambio.

2. Restringir de forma radical, bactericidas de amplio espectro y en general los bacteriostáticos a excepción de la eritromicina que, por su característica especial, puede ser un sustituto útil de la penicilina en procesos estreptocócicos cuando ésta no puede ser utilizada.

3. Es importante la valoración de dosis, teniendo en cuenta que es preferible pecar por exceso que por defecto.

4. Eliminar o erradicar en lo posible el uso de asociaciones de antibióticos y reservarlas para determinadas circunstancias muy especiales y que en general vendrán indicadas por el bacteriólogo clínico.

Como normas generales en la asociación de antibióticos se valora:

a) Como solución extemporánea durante un estudio, de una infección grave no resuelta.

b) Infecciones mixtas incapaces de ser cubiertas con un solo antibiótico, siempre bajo la supervisión del bacteriólogo y previo estudio de CIM por si es posible obtener niveles tisulares suficientes con uno de los dos antibióticos.

c) Si tenemos certeza absoluta de su potenciación sinérgica o por lo menos aditiva, en los casos en que debamos reducir las dosis por efecto tóxico.

d) Como prevención de resistencias bacterianas como en el caso de la asociación quimioterápica en la tuberculosis.

e) En casos muy aislados de intento de consecución de efecto sinérgico, en bacterias muy resistentes a un solo antibiótico y sensible a dos o más.

f) En general podemos decir que:

Bactericida + bactericida = sinergismo.

Bactericida + bacteriostático = antagonismo.

Bacteriostático + bacteriostático = aditivo.

Aunque estos enunciados no son definitivos, sí pueden servirnos como normativa general. Hay que tener en cuenta por ejemplo que el intento de asociación de dos bacteriostáticos para conseguir un efecto aditivo, ha sido un fracaso.

Existen dos grupos claros de antibióticos bactericidas, los que actúan en fase de reposo (estreptomina, polimixina, bacitracina) y otros que actúan en fase de multiplicación celular o de crecimiento logarítmico (preferentemente los Beta lactámicos). Este último grupo presenta mayores efectos antagónicos con los bacteriostáticos que el primero.

En resumen, podríamos decir que entre los criterios generales preconizados para evitar una asociación valoramos:

1. Que un antibiótico bactericida que actúe solamente sobre gérmenes en fase activa de multiplicación, no se asocie con un bacteriostático y en general cualquier bactericida con un bacteriostático.

2. El que los antibióticos bactericidas tengan resistencias cruzada entre sí.

3. El que sus niveles de actuación sean semejantes o sus mecanismos de acción similares.

4. El que tengan efectos secundarios similares o sobre mismos sistemas y órganos.

5. El que su farmacodinámica esté en relación con la localización de la infección, por ejemplo, no utilizar un antibiótico que no se elimina por orina, o no se concentra en orina, para tratar infecciones urinarias.

Aparte de todo ello, consideramos que las asociaciones aumentan en general los efectos secundarios adicionales, incrementan las resistencias bacterianas y el coste terapéutico.

Otro punto de interés está en el estudio sistemático de gérmenes presentes en el área hospitalaria y comportamiento de resistencias bacterianas durante períodos de 3 a 5 meses.

Con este mecanismo pretendemos tener controlado en lo posible cada una de las plantas, gérmenes que se aíslan y observar la incidencia en la creación de resistencias. Resulta un excelente termómetro para determinar el estado infeccioso hospitalario y la eficacia de la política antibiótica.

Es frecuente encontrar gérmenes "in vitro" sensibles y que a la hora de la respuesta terapéutica realmente nos hagan dudar del estudio. Creemos que si el estudio ofrece garantías y las dosis administradas han sido suficientes, puede tratarse de un problema achacable a la

CONTROL DE QUIMIOTERAPICOS - CLINICA UNIVERSITARIA

Día 12 de Abril de 1978.

RESUMEN:

referido a	Enfermos con antibióticos	Total enfermos
% Quimioterápicos totales	28,75	28,42
% Antibióticos bacterioestáticos ..	3,75	1,01
% Asociaciones	18,75	5,32

A. QUIMIOTERAPICOS	P ₉	P ₅	P ₄	P ₆	P ₈	P ₇	P ₈	Reem.	TOTALES
	20-40	71	31	75	74	67	6	10	394
1. Ampicilina	7	6		3	5	4	2		27
2. Anfotericina B									
3. Carbenicilina					1				1
4. Cepalosporinas		1		3	8	1			13
5. Cloranfenicol					3	1			4
6. Colistina									
7. Dactinomicina									
8. Dicloxacilina	1	1		4			1		7
9. Doxiciclina									
10. Eritromicina		5			2		1		8
11. Estreptomicina						2			2
12. Fosfomicina		1					3		4
13. Gentamicina	2			5	7	3			17
14. Kanamicina	2	11					6		19
15. Lincomicina									
16. Neomicina	1								1
17. Nistatina									
18. Penicilina G	1	10				1	6		18
19. Rifamicina									
20. Sulfamidas					1				1
21. Tetraciclina									
22. Tobramicina		3		1			1		5
23. Amoxicilina	4			1			1		6
24.									
25.									
TOTALES	18	38		17	27	12	21		133
B. ASOCIACIONES:									
1. Ampicilina + Kanamicina		1							1
2. Penicilina + Estreptomicina									
3. Penicilina + Kanamicina		9					5		14
4. Eritro + Kana		1					1		2
5. Fosfo + Tobra							1		1
6. Carbe + Genta					1				1
7. Neo + Kane + Peni	1								1
8. Ampi + Diclo		1							1
9.									
TOTALES	1	12			1		7		21

Fig. 3.

farmacodinámica del antibiótico, por ello nos podemos ver precisados a estudios de biodisponibilidad de los antibióticos. Mediante el marcaje isotópico, normalmente con C 14, raramente con otros metales radiactivos y con un contador B, podemos estudiar los niveles séricos, proporción de libre o ligado a proteínas dentro de un horario preestablecido, determinación en exudados e incluso si el foco de infección es accesible, en el propio foco por biopsia, si no siempre es superponible al modelo experimental en animales. Mediante esta técnica, pretendemos el control de cada momento de la terapéutica antibiótica en el propio paciente.

Otro factor importante a tener en cuenta es la duración del tratamiento antimicrobiano. Creemos que las 72-98 horas que se vienen preconizando como medida tope para el cambio de antibiótico pueden ser insuficientes. Pensamos que puede sostenerse con vigilancia continuada, una misma terapéutica hasta la llegada del antibiograma que precederá al cambio.

Dejamos aparte lógicamente infecciones especiales, bien tipificadas en este sentido, fiebre reumática, meningitis, tifoideas, brucelosis, etc.

Mecánica

Normalmente venimos teniendo una serie de antibióticos en uso y otro grupo en reserva. Entre los antibióticos actualmente en uso, están:

- Penicilinas y derivados (representan un 45 a 50 % del consumo).
- Eritromicina.
- Lincomicina.
- Kanamicina.

Antibióticos en reserva:

Resto de:

- Aminoglucósidos: (genta y tobramicina).
- Estreptomina.
- Cloramfenicol.
- Cefalosporinas.
- Rimfampicina.
- Carbenicilina.

Periódicamente y ante los sondeos obtenidos en los estudios periódicos sobre sensibilidades y resistencias, adoptamos uno o varios de los antibióticos de reserva a los de uso habitual, procurando ciclajes rotatorios. Con ello pretendemos eludir la creación de resistencias y poseer un arsenal terapéutico, que puede en algún momento determinado, ser de extrema necesidad.

Diariamente, cuando alguna de las terapéuticas se repite, se va apuntando un número en la parte superior que expresa el número de días de duración de la terapéutica. Cuando la duración adquiere lo que podríamos llamar caracteres de alarma, el número es escrito en rojo. Asimismo si se detecta una asociación o la utilización de uno o varios antibióticos marginados, automáticamente se subraya en color rojo. Posteriormente, el farmacólogo clínico y el farmacéutico hospitalarios

3.^a planta	301 - 316 B	301	302	303 A	303 B	304 A ① F. Larra- bere Peni 10 ⁶ x 3 v. Kana 1/2x 2v.	304 B	305 A ① T. Fuentes Peni 10 ⁶ x 3 v. Kana 1/2x 2 v.	305 B
	340-1 - 354-1	340 - 1	340 - 2	341 - 1	341 - 2 ⑥ D. Romero Pirapen 500 x 3 c. Diclo 250 x 3 c.	342 - 1	342 - 2	343 - 1	343 - 2
	354-2 - 363-2 Coronarias	354 - 2 ① F. Romero Eritro 250 x 2 c. Kana 1/2 x 2 v.	354 - 3 ⑧ A. Lazaro Ampic 500 x 4 c.	355 - 1 ① C. Duch Peni 10 ⁶ x 4 v. Kana 1/2 x 2 v.	355 - 2 ⑤ D. Orma- zabal Eritro 250 x 6 c.	355 - 3	356 - 1 ⑤ J. Yanguas Tobra 100 x 3 v.	356 - 2 ④ A. Cristo- bal. Peni 10 ⁶ x 3 v. Kana 1/2 x 2 v.	356 - 3
4.^a planta	401 - 411 C	401	402 A	402 B	403	404	405	406	407

Fig. 4.

revisan la posibilidad de error y ante la seguridad absoluta, se revisa el caso sobre la historia clínica del paciente, sobre mapa antibiográfico o sobre el propio paciente. Inmediatamente, si procede un contacto con el clínico, automáticamente se inicia un diálogo, precedido por una anotación marginal en la historia clínica.

Con todo ello se consigue una fluidez terapéutica constante, un amplio margen de confianza en la eficacia motivado por el control diario y desde luego una reducción de costes importante.

Como han podido ver a lo largo de la exposición, el papel del farmacólogo clínico en los planes hospitalarios de la terapéutica antiinfecciosa es múltiple: relacionar al clínico con microbiología clínica y con farmacia, asesorar en terapéuticas especiales y en definitiva coordinar todo este sistema de actuación para conseguir que sea utilizado el antibiótico adecuado en el momento preciso, a dosis necesarias, anteponiendo la política general del hospital a la postura individualizada.

Partiendo de la base actual en que farmacia clínica, con la puesta en funcionamiento de la distribución de fármacos por el sistema de dosis unitarias, nos permite un control de la medicación diaria, siempre a partir de las prescripciones efectuadas por el médico en la planta. Aparte de la historia farmacológica, son recogidas todas las prescripciones sobre antiinfecciosos y trasladadas a los llamados "Mapas de Dispensación" cuyo modelo queda recogido en las figs. 3 y 4. Cada cuadrícula representa una cama, en donde a parte del nombre del paciente que la ocupa, se detalla el antibiótico o antibióticos utilizados, dosificación, los días de duración del tratamiento y el nombre de facultativo que ha efectuado la prescripción. En la primera página de este mapa, se detallan el número de prescripciones habidas de bacteriostáticos, bactericidas y asociaciones.

Bibliografía

1. Azarnoff DL, Hurwitz A. *Interacciones medicamentosas*. Farmacología para médicos. Febrero 1970.
2. Bianchi C. *El enfermo y el médico frente a la experimentación de un nuevo fármaco*. Gaceta Sanitaria 4, 160, 1972.
3. Brodie B. *Displacement of one drug by another from canies or receptor sites*. Proc Royal Soc Med. 58, 946, 1965.
4. Brodie B. *Distribution and fate of drugs*. Therapeutic implications. En *Oporticos and distribution of drugs*.
5. Carr EA. *Extrapolation of pharmacologic data: lower animals to man*. Fed preceed 26, 10, 1967.
6. Coch Weser J. *Fatal reactions to drug therapy*. New Eng J Med. 291, 1974.
7. Consideracione sobre terapéutica antiinfecciosa.
8. Cooper JD. *Regulating the introduction of new drugs*. Ed. R. L. London. 1973.
9. Cuenca E. *Distribución de los fármacos en el organismo*. En "Bases farmacológicas de la terapéutica antiinfecciosa". 39. Editado por FG Valdecasa y col. Salvat Editores S. A. Barcelona. 1969.
10. Dollery CT. *La farmacología clínica o el estudio científico de los fármacos en el hombre*. Gaceta Ilustrada 4, 147, 1972.
11. Dominguez JJ. *Bases para una metodología en investigación clínica*. Tribuna Med. 690, 14, 1977.
12. Elliott GA. *The impact of clinical trials of drugs on the investigator. The industry and the country*. Not Med J. Enero 1970.
13. Erill S. *Papel de una unidad de farmacología clínica en el seno de un hospital general*. Anales del Hospital de la Santa Cruz y San Pablo. 1969.
14. *Farmacología clínica: Antecedentes, servicios y enseñanza*. Informe de un grupo de estudio de la Organización Mundial de la Salud. Inf. Tec. n.º 446, 1970.
15. Forcada A, González M. *Investigación clínica en el medio hospitalario*. Arch Fac Med Madrid. Vol. XIV, 3, 259, 1968.
16. Fucella LM. *El papel del farmacólogo clínico en la industria farmacéutica*. Gac Sanit. 4, 162, 1972.
17. Gallelli JF, Skolaut MW. *Pharmaceutical development: new concept in pharmacy service*. Hospitals 38, (Dec 16), 1967.
18. García de Jalón PD. *La implantación de la farmacología clínica y la especialización en farmacología*. Arch Fec Med Madrid. Vol XXVIII, 5, 231, 1975.
19. Gross F. *La farmacología clínica, selección racional en el uso de los fármacos*. Gac Sanit. 4, 147.
20. Kleinman LM, Tangrea JA. *Control of investigational drugs in a research hospital*. Am J Hosp Pharm. 31, 368, 1974.
21. Lionel ND, Herxheimer A. *A dressing report of therapeutic trials*. Br Med J. 3, 637, 1970.
22. Moreno López M. *Uso y abuso de los antibióticos. Epidemiología en la clínica Puerta de Hierro*. Primera Ponencia al Primer Symposium Internacional de antibióticos. Monográficos. Científicas Beecham 1, 51, 1968.
23. Moreno López. *Antibióticos y epidemiología hospitalaria*. Monografía de la Institución "Príncipe de Viana". Pamplona. 1970.
24. Pickerinc G. *Problemas actuales de la enseñanza de la farmacología*. Med Clin. 62, 118, 1974.
25. Puig P. *Valoración de los medicamentos en farmacología clínica*. Acacia Med. III 9, 263, 1973.
26. Salva JA y col. *Perspectivas actuales de la terapéutica antiinfecciosa*. Edit. Saber. Valencia. 1969.
27. Turner P, Richens A. *Clinical pharmacology*. Churchill Livingstone. Edimburgh. 1973.
28. Veldstra H. *Synergisme d'action des médicaments*. Med Hyg. 22, 119, 1964.
29. Wilson JI. *Development pharmacology. A Review of its application to clinical and basic Science*. Ann Review Pharmacology 423, 1974.