

# REVISTA DE LA O.F.I.L.

**VOL. 15 - N°3 - 2005**

## **Editorial**

El farmacéutico y la “validación de la prescripción médica”  
MARCO GARBAYO JL

**11**

## **Originales**

Técnicas contínuas de substituição renal: administração  
de fármacos  
BENTO MARTINS CM

**15**

Influencia del metabolismo cutáneo en la administración de fármacos  
a través de la piel  
RODRÍGUEZ BAYÓN AM, ANDRÉS GUERRERO V

**25**

Evaluación de un programa para la prevención de errores de  
prescripción y de transcripción en un hospital terciario  
DURÁN GARCÍA ME, JIMÉNEZ MUÑOZ AB, MARTÍNEZ,  
FERNÁNDEZ-LLAMAZARES C, CANTERO CABALLERO M,  
SANJURJO SAÉZ M, RODRÍGUEZ PÉREZ P

**31**

Tomografia de Emissão de Positrões  
VEIGA JMP, DOS SANTOS, MTC

**42**

Raioinmunoterapia por radionúclidos  
VEIGA JMP

**45**

Actividades integradoras en la licenciatura  
en Ciencias Farmacéuticas

GRA RIOS G, FERNÁNDEZ MONAGAS SA, POLO VEGA JC,  
MARCHANTE CASTELLANOS P, LEÓN ÁLVAREZ JL, MERCHÁN GONZÁLEZ F

**49**

Herramienta para el estudio de la prescripción inducida  
en Atención Primaria

RAMOS GUERRERO RM, LÓPEZ PALOMINO J, MÁRQUEZ FERRANDO M,  
DÁVILA GUERRERO J

**55**

web site: [www.revistadelaofil.org](http://www.revistadelaofil.org)



# O.F.I.L.L.

REVISTA DE LA

## **Directora**

Carmen Martí Bernal

## **Subdirector**

José Manuel Ortega Gómez

## **Secretario de Dirección**

Fernando Piedra Sánchez

## **Secretario de Redacción**

Francisco Javier Bécares Martínez

## **Comité Editorial**

Martha Nelly Cascavita. Colombia

Joaquín Ochoa Valle. Honduras

Piedad Benavides Reina. Colombia

Ilvar José Muñoz Ramírez. Colombia

José Luis Marco Garbayo. España

## **Comité de Redacción**

J. Ronda Beltrán. ALICANTE

F. Ancos Gutiérrez. AVILA

J. Liso Rubio. BADAJOZ

E. Mariño Hernández. BARCELONA

J. Ribas Sala. BARCELONA

L. Santos Miranda. ELVAS

M<sup>a</sup> José Faus Dader. GRANADA

T. Bermejo Vicedo. MADRID

F. Martínez Romero. MADRID

B. del Castillo García. MADRID

A. Herreros de Tejada. MADRID

A. Villar del Fresno. MADRID

J. M<sup>a</sup>. González de la Riva Lamana. PAMPLONA

F.M. García Sánchez. SEGOVIA

J. Herrera Carranza. SEVILLA

Manuel Machuca. SEVILLA

M. Martínez Camacho. TOLEDO

A. García Ortiz. VALLADOLID





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

Son sus OBJETIVOS:

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

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

### **Presidenta**

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

### **Secretaria**

*Piedad Benavides Reina*  
Diagonal 47 nº 16 A 20 Apto. 401  
Bogotá D.C. - Colombia  
Celular: 3108588152  
E-mail: piedadbr@hotmail.com

### **Vicepresidente**

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

### **Tesorero**

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

## **EX-PRESIDENTES**

†**Juan Robayo**  
Colombia/EE.UU.

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

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

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

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

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

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

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

†**Guadalupe Solís Chavarín**  
México

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

## DELEGADOS

### Argentina

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

### Bolivia

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

### Brasil

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

### Colombia

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

### Costa Rica

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

### Cuba

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

### Chile

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

### Ecuador

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

### España

*José Luis Marco Garbayo*  
Servicio de Farmacia  
Hospital Francisc de Borja  
Paseo de Germanías, 71  
46700 Gandía (Valencia)  
E-mail: marco\_jlu@gva.es

### Guatemala

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

### Honduras

*Pendiente de renovación*

### México

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

**Nicaragua**

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

**Panamá**

*Leida Barrios*  
Facultad de Farmacia  
Panamá

**Paraguay**

*María Teresa Acuña Torrents*  
Teniente Alcorta nº 1948  
c/ Pozo Favorito  
Asunción  
Tel/fax: (595-21) 210-468  
E-mail: techia@cmm.com.py

**Perú**

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

**Portugal**

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

**República Dominicana**

*Pendiente de renovación*

**El Salvador**

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

**Uruguay**

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

**Venezuela**

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

**Directora de la Revista**

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



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

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

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

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

## **Presentación de originales**

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

d) Centro de trabajo donde ha sido realizado.

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

4. En su segunda página debe constar:
  - a) Resumen. Debe ser una representación abreviada del contenido del artículo y debe informar sobre el objetivo, la metodología y los resultados del trabajo descrito.

b) Palabras clave en español.

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

d) Key words. Palabras clave en inglés.

## **Referencias**

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

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

### ***–Artículos procedentes de revistas***

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

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

Observaciones a los puntos anteriores:

- a) Apellidos e iniciales del autor sin puntos ni comas. Si el número de autores es de seis o menos se indicarán los apellidos e iniciales de todos ellos; si es de siete o más se indicarán los apellidos e iniciales de los tres primeros y se añadirá "et al". Ejemplo: Silverberg I. et al. Management of effusions. Oncology 1969; 24:26-39

- b) Si la procedencia del artículo es de la redacción de la revista se indicará el nombre del artículo y la revista según el ejemplo siguiente:  
Trimethoprim-Sulfamethoxazole for urinary tract infections. *Med Lett Drug Ther* 1985; 40:201-203.
- c) Si los autores pertenecen a un comité, se indicará el nombre completo de dicho comité, pero no se indicará ninguno de los autores. Ejemplo:  
The Committee on Enzymes of the Scandinavian Society for Clinical Chemistry and Clinical Psychology. Recommended method for the determination of gamma glutamyl transferase in blood. *Scan J. Clin Lab Invest* 1976; 36:119-125.
- d) Si se trata del editorial de la revista:
- Si está firmado por un autor o autores se indicará tal y como se establece en el apartado a), y se hará constar después del título entre paréntesis (editorial). Ejemplos: Vasen HFA, Griffioen G. Peña AS. Familial adenomatous polyposis: The value of central registration (editorial). *J Clin Nutr Gastroenterol* 1988; 3:81-82.
  - Si no está firmado se indicará el título del editorial y a continuación se hará constar entre paréntesis (editorial). Ejemplo: Cardiovascular risks and oral contraceptives (editorial). *Lancet* 1979; 1:1503.
- e) Si es una carta al editor se hará constar entre paréntesis después del título. Ejemplo:  
Wallach HW, Intrapleural therapy with tetracycline and lidocaine for malignant pleural effusions (letter). *Chest* 1978; 73:246.
- f) Si el artículo está contenido en un suplemento se hará constar y se señalará el número, si lo tuviese, después del volumen de la publicación entre paréntesis. Ejemplo:  
Kreel L. The use of metoclopramide in

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

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

#### – Referencias procedentes de libros

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

Si el libro consta de capítulos de varios autores diferentes:

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

Observaciones a los puntos anteriores:

- a) Apellidos e iniciales del autor o autores sin puntos ni comas.
- b) Se incluirán el nombre del editor o editores si se indican en el libro y figurará esta denominación ed. o eds.
- c) Se pondrán las páginas que se deseen citar. Ejemplos:  
Litter M. *Farmacología* 4ª ed. Buenos Aires: Editorial El Ateneo, 1971: 317-321.  
Williams RH, Porte D Jr. The Pancreas. En: Williams RH, ed. *Textbook of Endocrinology*, 4th ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 1974: 595-598.

#### Dibujos, Tablas, Fotografías

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

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

#### Aceptación y publicación

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

**RECEPCIÓN DE ORIGINALES**

***Carmen Martí Bernal***

Jefe de Servicio de Farmacia

Fundación Jiménez Díaz

Avda. Reyes Católicos, 2

28040 Madrid - España

Tel: 34-915496252 / 34-915504867

Fax: 34-915504950

E-mail: cmarti@fjd.es

*Web site:*

**<http://www.revistadelaofil.org>**

***Edita:***

O.F.I.L.

Depósito Legal: BA-12/2001

ISSN: 1131-9429

***Coordinación editorial y preimpresión:***

Ibáñez&Plaza Asociados S.L.

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

Tel: 34-915 537 462

Fax: 34-915 532 762

E-mail: ofil@ibanezyplaza.com

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

***Impresión:***

Neografis, S.L.

Polígono Industrial San José de Valderas I

Calle del Vidrio, 12-14 - 28918 Leganés (Madrid)



#### EDITORIAL

- 11 El farmacéutico y la “validación de la prescripción médica”  
MARCO GARBAYO JL

#### ORIGINALES

- 15 Técnicas contínuas de substituição renal: administração de fármacos  
BENTO MARTINS CM
- 25 Influencia del metabolismo cutáneo en la administración de fármacos a través de la piel  
RODRÍGUEZ BAYÓN AM, ANDRÉS GUERRERO V
- 31 Evaluación de un programa para la prevención de errores de prescripción y de transcripción en un hospital terciario  
DURÁN GARCÍA ME, JIMÉNEZ MUÑOZ AB, MARTÍNEZ FERNÁNDEZ-LLAMAZARES C, CANTERO CABALLERO M, SANJURJO SAÉZ M, RODRÍGUEZ PÉREZ P
- 42 Tomografía de Emissão de Positrões  
VEIGA JMP, DOS SANTOS, MTC
- 45 Raioimunoterapia por radionúclidos  
VEIGA JMP
- 49 Actividades integradoras en la licenciatura en Ciencias Farmacéuticas  
GRA RIOS G, FERNÁNDEZ MONAGAS SA, POLO VEGA JC, MARCHANTE CASTELLANOS P, LEÓN ÁLVAREZ JL, MERCHÁN GONZÁLEZ F
- 55 Herramienta para el estudio de la prescripción inducida en Atención Primaria  
RAMOS GUERRERO RM, LÓPEZ PALOMINO J, MÁRQUEZ FERRANDO M, DÁVILA GUERRERO J

#### EDITORIAL

- 11 Pharmacist and medical prescription validation  
MARCO GARBAYO JL

#### ORIGINALS

- 15 Drugs in continuous renal replacement therapy  
BENTO MARTINS CM
- 25 Cutaneous metabolism influence in drugs administration through the skin  
RODRÍGUEZ BAYÓN AM, ANDRÉS GUERRERO V
- 31 Assessment of a program for preventing prescription and transcription errors in a tertiary hospital  
DURÁN GARCÍA ME, JIMÉNEZ MUÑOZ AB, MARTÍNEZ FERNÁNDEZ-LLAMAZARES C, CANTERO CABALLERO M, SANJURJO SAÉZ M, RODRÍGUEZ PÉREZ P
- 42 Positrons Emission Tomography  
VEIGA JMP, DOS SANTOS, MTC
- 45 Radioimmunotherapy by Radionuclides  
VEIGA JMP
- 49 Integrative activities in the pharmaceuticals science studies  
GRA RIOS G, FERNÁNDEZ MONAGAS SA, POLO VEGA JC, MARCHANTE CASTELLANOS P, LEÓN ÁLVAREZ JL, MERCHÁN GONZÁLEZ F
- 55 Tool for study of induced prescription in Primary Care  
RAMOS GUERRERO RM, LÓPEZ PALOMINO J, MÁRQUEZ FERRANDO M, DÁVILA GUERRERO J

# editorial

## El farmacéutico y la “validación de la prescripción médica”

Es difícil saber exactamente cuando un nuevo término comienza su andadura por la literatura profesional y así es el caso de la expresión “validar la prescripción médica”. Entrando en el mundo virtual-real del buscador Google, por ejemplo, y poniendo la expresión en cuestión encontramos referencias en páginas web del ámbito farmacéutico hospitalario, farmacia comunitaria, estamentos oficiales y del ámbito de la enfermería. Las fechas de las referencias nos sugieren que la expresión “validar la prescripción médica” lleva visos de afianzarse en la terminología farmacéutica habitual.

El esquema clásico prescripción médica, dispensación farmacéutica y administración de medicamentos y curas por la enfermería es un paradigma cambiante a tenor de los nuevos roles asumidos por las profesionales implicados. Lo que si es cierto es que cada profesional es responsable de sus actos profesionales y que esta responsabilidad le obliga a ejercer su profesión con la mayor calidad posible. Cada profesional por lo tanto tiene la obligación de garantizar la calidad de su trabajo y por lo tanto ejercer su profesión bajo normas y procedimientos que garanticen la calidad de su prestación.

El acto de la dispensación farmacéutica aporta un valor añadido de calidad en el proceso fármaco-terapéutico. La dispensación incluye la interpretación de la prescripción médica y la comprobación de que esta se ajusta razonablemente a los conocimientos científicos del momento y a la normativa vigente, que se ajusta razonablemente a las características del paciente a tenor de los datos disponibles del mismo, asesoramiento al paciente sobre la medicación que le va a entregar... etc.

Como vemos la dispensación es un acto profesional propio de los farmacéuticos desde tiempos remotos y que compendia una serie compleja de acciones que mejoran el uso correcto y seguro de los medicamentos.

En el momento que un farmacéutico decide dar una medicación o da el visto bueno a sus técnicos para que se realice la entrega de un medicamento a un paciente acaba de validar el acto profesional de la dispensación.

En un hospital donde se dispone de sistema de dispensación de medicamentos por dosis unitarias el proceso fármaco-terapéutico se inicia con el diagnóstico y la prescripción médica. La prescripción médica llega al servicio de farmacia y es procesada, comprobándose, ya en el proceso de dispensación, que la prescripción se ajusta a los conocimientos, procedimientos, normas, etc..de manera que tras la validación por parte de un farmacéutico se procede al reparto de los medicamentos. De igual manera cuando la medicación llega a la unidad clínica y es puesta a disposición de los profesionales de la enfermería estos podrían comprobar que en la prescripción del médico no existe nada que pueda sugerir un error o que la medicación recibida desde la farmacia se ajusta fielmente a la prescripción, y esta actitud de la enfermería redundará en una mejora de la calidad del proceso sanitario global, pero no por ello podremos decir que la enfermería esta validando la prescripción del médico o la dispensación del farmacéutico.

Aunque el sentido de la expresión "validar la prescripción médica" por parte de los farmacéuticos es una expresión tras la que se trasluce una mayor implicación por parte de los farmacéuticos en la garantía de la calidad de la fármaco-terapéutica, y por lo tanto es intachable en cuanto al sentido que se le da y tiene, parece que cuanto menos por criterios estéticos debería ser sustituida por la expresión "validación de la dispensación".

Parece que sería pues más razonable que cada profesional valide los procedimientos de los que es responsable. Que el médico o los médicos validen sus prescripciones para evitar errores antes de que lleguen estas a las farmacias y que los farmacéuticos validen sus dispensaciones antes de que llegue el medicamento al paciente o al profesional de enfermería.

Cuando entendamos el proceso fármaco-terapéutico como un proceso multidisciplinar podremos plantear equipos multidisciplinarios que validen como un todo el procedimiento y entonces los farmacéuticos, los médicos y los enfermeros serán parte de la validación de prescripciones, dispensaciones y administraciones de medicamentos.



# Técnicas contínuas de substituição renal: administração de fármacos

Rev. O.F.I.L. 2005, 15;3:15-23

BENTO MARTINS CM  
Assessor Superior

Serviços Farmacêuticos. Hospital Distrital de Faro.  
Faro (Portugal)

## Resumo

A insuficiência renal aguda no doente crítico normalmente está associada a uma disfunção multiorgânica e sépsis, necessitando recorrer-se a terapêuticas complexas. O estado patológico do doente vai influenciar as concentrações plasmáticas dos fármacos, devido a alterações na sua absorção, distribuição, metabolismo e eliminação. As técnicas contínuas de substituição renal (TCSR) utilizadas nestes doentes, podem influenciar consideravelmente as clearances plasmáticas dos fármacos necessitando-se proceder a ajustes posológicos.

Os métodos habitualmente utilizados em hemodiálise para determinar as doses dos fármacos não podem ser aplicados às técnicas dialíticas contínuas, devido à baixa clearance por unidade de tempo associada a estas. Assim, o adequado ajuste posológico obriga a um perfeito entendimento das características das clearances de cada uma das técnicas dialíticas utilizadas, bem como o conhecimento dos parâmetros farmacocinéticos dos fármacos.

Os ajustes de doses durante as TCSR podem ser determinados através da utilização de estudos de referência ou pela monitorização das concentrações plasmáticas. Sempre que sejam utilizados fármacos de estreita margem terapêutica, torna-se obrigatório o recurso às determinações das concentrações plasmáticas.

**Palavras-chave:** Insuficiência renal aguda, hemofiltração contínua, técnicas dialíticas contínuas, doente crítico, dosagem de medicamentos.

## *Drugs in continuous renal replacement therapy*

### **Summary**

Critically ill patients with acute renal failure often have multiorgan dysfunction, sepsis, or other conditions that require complex drug therapy, and which may influence drug concentrations through changes in absorption, distribution, metabolism, and elimination.

Continuous renal replacement therapy (CRRT) in critically ill patients with renal failure may significantly increase drug clearance, requiring drug dosing adjustments.

Rules for drug dosage adjustment in conventional dialysis cannot be applied to these new techniques because of their lower clearance per time unit.

The appropriate dosage adjustment of drugs during CRRT requires an understanding of the clearance characteristics of the different techniques and knowledge of the pharmacokinetic parameters of the drugs.

Drug dosing adjustments during CRRT can be guided by measuring or estimating CRRT drug clearance, by using available references, or by monitoring drug plasma concentrations. For drugs with a narrow therapeutical margin, drug monitoring is mandatory.

**Key Words:** Acute renal failure, continuous hemofiltration, continuous renal replacement therapy, critically ill patient, dosage guidelines.

### **Introdução**

A insuficiência renal aguda (IRA) é uma síndrome caracterizada por uma diminuição repentina da função renal acompanhada de urémia.

A IRA aumenta o risco de desenvolvimento de múltiplas condições não renais que vão agravar o estado geral do doente e/ou provocar a sua morte, o que justifica os elevados índices de mortalidade observados nestes doentes. (1)

Quando surge a IRA sem que exista a degradação de outros órgãos, os doentes são tratados com técnicas dialíticas tradicionais com obtenção de resultados positivos num elevado número de doentes.

No entanto, quando à IRA está associada a insuficiência funcional de vários órgãos ou outras patologias, normalmente os doentes são tratados em unidades de cuidados intensivos

sendo frequentemente necessário recorrer a técnicas dialíticas alternativas. Na realidade, estes “doentes críticos” caracterizam-se por uma instabilidade cardiovascular, respiratória e metabólica grave que pode contra-indicar o uso das técnicas dialíticas tradicionais.

Na última década, desenvolveram-se novas técnicas dialíticas contínuas baseadas na filtração e dirigidas ao tratamento de doentes com IRA hemodinamicamente instáveis.

As técnicas dialíticas contínuas utilizadas são a hemofiltração arteriovenosa (CAVH), a hemofiltração venovenosa (CVVH), a hemodiafiltração arteriovenosa (CAVHD) e a hemodiafiltração venovenosa (CVVHD).

As técnicas dialíticas contínuas apresentam muitas semelhanças com a hemodiálise, uma vez que todas utilizam uma membrana externa ao indivíduo e requerem circulação extra corpórea.

A hemofiltração é a base das técnicas dialíticas contínuas, consistindo num processo através do qual o sangue contacta com uma membrana permeável, fazendo com que a água e as moléculas de baixo peso molecular (<20.000 Da) atravessem a membrana, dando origem ao ultrafiltrado.

Trata-se de um processo análogo à filtração glomerular que ocorre no rim, mas sem que posteriormente ocorra um processo de reabsorção ou de secreção.

Deste modo, torna-se necessária a reposição com soluções cristalóides, que têm como função a reposição a uma velocidade análoga à de produção do ultrafiltrado, normalmente na parte final do circuito extra corpóreo. No entanto, normalmente o doente necessita que sejam eliminados líquidos, pelo que, a reposição de fluidos é inferior à quantidade eliminada por hemofiltração. (1,2)

#### –Hemofiltração contínua arteriovenosa (CAVH)

É a técnica dialítica contínua mais simples. O sangue sai do organismo pela veia femoral, passa através do hemofiltro, unicamente sob a influência da pressão arterial, regressando ao organismo por uma veia. (1,2)

#### –Hemofiltração contínua venovenosa (CVVH)

Diferencia-se da CAVH no acesso do circuito extra corpóreo ao organismo e na utilização de uma bomba. O circuito extra corpóreo origina-se numa veia e regressa ao doente por outra. A presença de uma bomba neste circuito permite controlar o factor da pressão, conseguindo-se clearances de 100 ml/min. (1,2)

#### –Hemodiafiltração contínua arteriovenosa (CAVHD) e venovenosa (CVVHD)

As técnicas de hemodiafiltração consistem na adição de um processo de diálise ao processo de hemofiltração. Este mecanismo consegue-se mediante a introdução de um líquido de diálise no circuito prévio à passagem do sangue pela membrana. Deste modo, além de um processo de ultrafiltração produz-se um processo de difusão.

A CAVHD utiliza a pressão arterial no circuito, enquanto que a CVVHD utiliza uma bomba. (1,2)

Os esquemas de dosificação utilizados em técnicas como a hemodiálise e a diálise peritoneal contínua ambulatoria, não podem aplicar-se às técnicas contínuas de substituição renal, devido aos seus caracteres contínuos e à baixa clearance por unidade de tempo. (4,5)

Vários factores interferem com a clearance dos fármacos através das técnicas dialíticas, nomeadamente: características dos fármacos, tipo de membranas dialíticas, técnicas utilizadas e coeficiente “sieving”.

#### Características dos fármacos

A clearance total de um fármaco é o somatório das clearances obtidas a diversos níveis do organismo, nomeadamente a nível hepático, renal e outros processos metabólicos.

Se a clearance renal de um fármaco é inferior a 25-30% da clearance total, a insuficiência renal não vai ter influência com significado clínico no que se refere ao processo de remoção do fármaco. Igualmente, a remoção do fármaco por técnicas dialíticas contínuas terá pouca influência na clearance total, pelo que, não é necessário considerarem-se os ajustes de dose. (6)

Além da fracção de fármaco eliminado por via renal, outras características físico-químicas e farmacocinéticas dos fármacos interferem na clearance destes pelas técnicas dialíticas, nomeadamente: peso molecular, volume de distribuição, ligação a proteínas plasmáticas e polaridade da molécula. (3,4,6,7)

O peso molecular é um factor importante na remoção de fármacos por hemodiálise convencional, tendo uma importância menor quando se utilizam as técnicas contínuas de substituição renal, devido a que nestas utilizam-se membranas sintéticas (hemofiltros), as quais são semelhantes às utilizadas na hemodiálise intermitente de alto fluxo (diâmetro do poro de 20.000 a 30.000 Daltons). (3,8)

Fármacos com peso molecular inferior a 500 Daltons são removidos pela hemodiálise convencional bem como pelas técnicas contínuas de substituição renal, no entanto, moléculas com peso molecular variando entre 1000 e 5000 Daltons são eliminados mais eficazmente com a utilização de técnicas contínuas. Esta diferença é perfeitamente ilustrada

através da clearance da vancomicina (1448 Da): a clearance deste fármaco quando é utilizada a hemodiálise intermitente (4h/dia) é de 3,8 l/dia, enquanto que a sua clearance para técnicas contínuas varia entre 11,5 e 19,3 l/dia. Ou seja que, com a utilização de membranas com poros de diâmetro maior, facilmente se atingem concentrações sub terapêuticas de vancomicina ao fim de 3 dias de terapêutica dialítica, uma vez que a semi-vida de eliminação é reduzida para 56 horas, quando comparada com as 180 horas obtidos em doentes submetidos a diálise convencional. (3,5)

O volume de distribuição de um fármaco é influenciado pela quantidade total de água corporal, perfusão tecidual, ligação a proteínas plasmáticas, solubilidade lipídica, gradientes de pH e fenómenos de transporte activo. (4)

Um elevado volume de distribuição reflecte uma elevada ligação tecidual, e consequentemente só uma pequena fracção do fármaco se encontra no compartimento vascular disponível para sofrer clearance por via endógena ou exógena. (6)

Para fármacos administrados por via intravenosa, o volume de distribuição (Vd) determina a dose necessária para obter a concentração plasmática desejada: (6)

$$D = C \times Vd \times \text{Peso corporal}$$

D – dose

C – concentração plasmática

Em doentes críticos o Vd pode diferir consideravelmente dos valores obtidos através das tabelas farmacológicas, apresentando uma grande variabilidade inter e intra individual, o qual condiciona a determinação da dose de fármaco a administrar. (6,9) O Vd dos aminoglicosídeos aumenta aproximadamente 25% no doente crítico, enquanto que para a vancomicina, metronidazol e a maioria dos antibióticos b-lactâmicos se encontra em valores próximos da normalidade, mas com variações individuais. (6)

Existe uma diferença considerável na eliminação de fármacos por hemodiálise intermitente ou por técnicas contínuas de substituição renal. Um fármaco com um elevado volume

de distribuição e uma alta clearance, durante a hemodiálise intermitente de alto fluxo será rapidamente removido do plasma, no entanto, só uma pequena parte da dose total será removida durante uma sessão de diálise e as concentrações plasmáticas serão restabelecidas entre as diálises. As técnicas contínuas de substituição renal, devido à sua acção contínua e lenta vão ter menor influência nas concentrações plasmáticas de fármacos com elevado volume de distribuição, uma vez que ocorre a redistribuição do fármaco a partir dos locais de ligação aos tecidos. (3,6,8)

No entanto, a eliminação de fármacos por técnicas contínuas de substituição renal é mais lenta para fármacos com grande Vd do que com pequeno Vd. (6,8) Como consequência, os ajustes de dose a fazer durante a utilização de técnicas contínuas de substituição renal estão mais dependentes do contributo destas técnicas para a clearance total do fármaco do que do seu volume de distribuição. (6)

Devido ao diâmetro dos poros das membranas de diálise, só substâncias não ligadas às proteínas plasmáticas passam através da membrana, quer por difusão ou por filtração. (6,8) Fármacos com uma grande ligação às proteínas plasmáticas são pouco removidos por técnicas dialíticas, uma vez que os complexos formados entre estes e as proteínas tendem a ter pesos moleculares superiores a 50.000 Da. (3)

Vários factores podem interferir na fracção livre de fármaco, como seja o pH sistémico, as concentrações sistémicas de fármaco e de proteínas, hiperbilirrubinémia, presença de inibidores urémicos, terapêutica com heparina, concentração de ácidos gordos livres, bem como a presença de outros agentes farmacológicos que podem exercer um efeito competitivo para o local de ligação do fármaco. (3,4,6,7)

A diminuição das concentrações plasmáticas de albumina, frequentemente observada em doentes críticos, pode resultar num aumento da percentagem de fármaco livre, o que acarreta um aumento na sua clearance. No entanto, a fracção de fármaco ligado à proteína pode encontrar-se aumentada quando as concentrações plasmáticas de  $\alpha$ 1-glicoproteína ácida (importante proteína de ligação a fár-

macos) se encontram aumentadas, o qual se observa frequentemente no doente crítico. (3,6)

Dada a enorme variedade de factores que podem influenciar a ligação de fármacos a proteínas plasmáticas, a literatura só nos fornece dados sobre a ligação de fármacos a proteínas plasmáticas em doentes saudáveis ou insuficientes renais crónicos. Estes dados, podem ser consideravelmente diferentes dos valores observados no doente crítico submetido a técnicas contínuas de substituição renal. (3,6)

A polaridade da molécula afecta a clearance do fármaco através do efeito Gibbs-Donnan: a retenção de proteínas na superfície da membrana em contacto com o sangue faz com que esta esteja carregada negativamente e com que a fracção de fármacos catiónicos filtrados seja inferior à esperada relativamente à fracção não ligada, enquanto que é verdadeiro o oposto para fármacos aniónicos. (6)

#### *Características das membranas*

As técnicas contínuas de substituição renal utilizam hemofiltros que são compostos por substâncias sintéticas ou semi-sintéticas como: polisulfona, poliamida, polimetilmetacrilato ou um copolímero de acrilonitrilo e metalilsulfonato de sódio (AN69). São membranas com poros maiores do que as membranas celulósicas e são hidrofóbicas. (1,7) Estas membranas permitem a passagem de moléculas maiores do que as que atravessam as membranas de celulose utilizadas na hemodiálise convencional. (3)

As interacções entre as membranas e os fármacos administrados ao doente são algo complexas e têm importantes implicações na clearance. A principal interacção entre membrana e fármaco é a adsorção, a qual está dependente de vários factores: tipo de fármaco, concentração do fármaco, pH sanguíneo do doente e do tipo de membrana utilizado. (5,6,7)

No entanto, a adsorção é um processo de saturação, pelo que a influência exercida no processo de remoção de fármacos também estará dependente da frequência com que os filtros são trocados. De um modo geral, com filtros que permanecem durante aproximadamente 18-24 horas, a adsorção tem provavel-

mente uma influência mínima na remoção de fármacos. (6,7)

#### *Coefficiente "Sieving"*

A capacidade de um fármaco atravessar a membrana do hemofiltro expressa-se matematicamente pelo coeficiente "sieving" (Si), o qual é a relação entre a concentração do fármaco no filtrado (Cuf) e no plasma (Cp) (1,3,4,5,7,9)

$$Si = \frac{Cuf}{Cp}$$

Este coeficiente depende grandemente das propriedades físico-químicas do fármaco. Um valor de Si próximo da unidade indica que o soluto atravessa livremente a membrana do filtro, enquanto que um valor baixo indica a retenção do fármaco na circulação. (3,4,7)

Para muitos fármacos o valor do coeficiente "sieving" é análogo à fracção não ligada a proteínas plasmáticas, no entanto, para outros os valores determinados são consideravelmente diferentes dos previstos com base na fracção de fármaco livre determinados em indivíduos saudáveis. (3)

A bibliografia disponível fornece-nos dados sobre o valor do coeficiente "sieving" de vários fármacos, no entanto, como este coeficiente pode ser influenciado pela composição da membrana do filtro, a utilização destes valores na determinação da clearance do fármaco deve ser feita de forma criteriosa. (11)

Dada a variabilidade de factores que condicionam a clearance de fármacos administrados a doentes com técnicas contínuas de substituição renal, vários foram os autores que realizaram estudos com vista a determinar os esquemas posológicos de diversos fármacos.

Apresenta-se uma tabela com os resultados de alguns estudos sobre características farmacocinéticas de fármacos antimicrobianos sendo referidos os aspectos mais importantes de cada um deles, com o objectivo de facilitar a sua extrapolação para as situações concretas.

#### **Conclusões**

Dada a variabilidade de factores que condicionam as determinações da quantidade de

TABELA

## Estudos sobre administração de antimicrobianos em doentes sob técnicas dialíticas contínuas

Fármaco	Técnica dialítica	Fluxo sanguíneo	Hemofiltro	Área filtro	Poros	Quantidade de fármaco eliminado (clearance)	Dose a administrar	Referência bibliográfica
Aciclovir	CWHD <sup>1</sup> CVHDF <sup>2</sup>	200 mL/min	Polisulfona (dializador F-8; Fresenius, Bad Hamburg, Germany) Celulose acetato (dializador CA210)	1,8 m <sup>2</sup> 2,1 m <sup>2</sup>	SD <sup>3</sup>	14 mL/min – 264 mg(18% dose administrada/24 h) 17 mL/min – 322 mg (65% dose administrada/24 h)	SD	19
	CWH <sup>4</sup> CWH	130-200 mL/min SD	Polisulfona (Baxter PSHF 700, Minntech Corporation, Minneapolis, MN, USA) Polisulfona (Baxter PSHF 700, Minntech Corporation, Minneapolis, MN)	0,71 m <sup>2</sup> 0,71 m <sup>2</sup>	SD SD	SD 1 doente 377 mL/h/kg 1 doente 619 mL/h/kg	Dose standard. 3-4 mg/kg/dia  Dose standard. 5 mg/kg	17 18
Cefepime	CWHF <sup>5</sup> (a) CVHDF (b)	150 mL/min	Poliacrilonitrilo (AN69 HF; Hospal Industrie, Meyzien, France)	0,60 m <sup>2</sup>	SD	(a) 35,9 ± 6,0 mL/min (b) 46,8 ± 12,4 mL/min	2 g/dia (2 g 1xd ou 1g 2xd) CVHDF: 4 g/dia – emterapêutica empírica em infeções nosocomiais graves, até obtenção de testes de sensibilidade e nas infeções por P. aeruginosa	31
Ceftazidima	CWHF CVHDF	75-250 mL/min	Copolímero de acrilonitrilo (AN69; Hospal) Polimetilmetacrilato (PMMA; Toray) Polisulfona (PS; Fresenius)	0,6 m <sup>2</sup> 2,1 m <sup>2</sup> 0,65 m <sup>2</sup>		7,3-27,5 mL/min – variação dependente do tipo de filtro e do fluxo do dializado (8,3 – 16,7 – 25,0 e 33,3 mL/min)	Depende do fluxo do dializado e da função renal residual, variando de 500 a 1000 mg cada 12 h	28
Cefpirona	CWHF	150 mL/min	Polisulfona (Dialiter-30; Amicon, Limerick, Ireland)	0,7 m <sup>2</sup>	SD	Clearance HF <sup>6</sup> - 43,3 ± 7,8 mL/min. Clearance total – 589,1 ± 164,5 mL/min	2 g/8 h (insuficiente para estirpes de Pseudomonas aeruginosas)	30
Ceftriaxone	CWHF CVHDF	75-250 mL/min	Copolímero de acrilonitrilo (AN69; Hospal Multiflow 60, CGH Medical, Lyon, France) Polimetilmetacrilato (PMMA; Filtzyer B1-2.14; Toray Industries, New York, NY) Polisulfona (PS; Fresenius F40; Fresenius, Walnut Creek, CA)	0,6 m <sup>2</sup> 2,1 m <sup>2</sup> 0,65 m <sup>2</sup>	SD	1,5-6,1 mL/min. Variação depende do tipo de filtro e do fluxo do dializado (8,3 – 16,7 – 25,0 e 33,3 mL/min)	Dosagem inicial baseada nas recomendações relativamente à clearance de creatinina residual e determinar a clearance de ureia durante a CVWHF ou CVHDF, adaptando a dose.	29
Ciprofloxacina	CWH CVHDF	150 mL/min	Poliacrilonitrilo (M60 AN69HF- Hospal Industrie, Meyzieu, France)	0,60 m <sup>2</sup>	SD	17% da clearance total nas 2 técnicas	400 mg/dia	15
Flucloxacilina	CWHF	169 ± 24 mL/min	Poliamida (FH 66D, Gambro, Stockholm, Sweden)	0,7 m <sup>2</sup>	SD	359,9 ± 285,2 mg (15% da dose total)	4 g/8 h	20



Fármaco	Técnica dialítica	Fluxo sanguíneo	Hemofiltro	Área filtro	Poros	Quantidade de fármaco eliminado (clearance)	Dose a administrar	Referência bibliográfica
Fluconazol	CHDF <sup>7</sup>	105 ± 5 mL/min	Celulose triacetato (FB-150F; Nipro, Osaka, Japan)	1,5 m <sup>2</sup>		Dose de 400 mg/12 h - 1,14 ± 0,44 mL/kg/min. Dose de 800 mg/24 h - 0,98 ± 0,20 mL/kg/min	500 - 600 mg/12 h (IV)	21
	CHDF	100 mL/min	Cellulose triacetate (FB-150F; Nipro, Osaka, Japan)	1,5 m <sup>2</sup>	SD	Diminuição de 50% nas concentrações séricas.	600 - 1000 mg/dia	22
Isepamicina	CWHDF	150 mL/min	Hemospal AN69 S, Hospal Lyon, France)	0,6 m <sup>2</sup>	SD	Clearance total: 1,75 ± 0,28 l/h Clearance dializado: 2,76 ± 0,59 l/h	Inicial: 15 mg/kg Monitorização farmacocinética. Neste grupo, o intervalo de dosagem variou entre 48 e 60 h.	33
	CWHF CWHDF	90 mL/min	Prisma CFM (Hospal, Nürnberg, Germany) Acrlonitrilo (M100 AN69HF; Hospal)	0,9 m <sup>2</sup>	50 kD	3 mg/h (72 mg/d) 5 mg/h (120 mg/d)	125 <sup>5</sup> + 72 mg/d 125 + 120 mg/d	12
Levofloxacina	CWHF	150 mL/min	AN69HF M100 (Hospal, Nürnberg, Germany)	0,9 m <sup>2</sup>	SD	Com uma dose de intervalo 100-130 mg	250 mg/d com dose de carga de 500 mg	13
	CWHF	100-200 mL/min	Polisulfona (Baxter PSHF 700, Minntech Corporation, Minneapolis, MN, USA)	0,71 m <sup>2</sup>	SD	0,013-0,436 L/h/kg 1,2-40 mg no ultrafiltrado	Sem dose recomendada. Dose standard 500 mg/d evita concentrações tóxicas no doente crítico	14
Linezolid	CWH CWHDF	150 mL/min	Poliacrilonitrilo (M60 AN69HF; Hospal Industrie, Meyzieu, France)	0,60 m <sup>2</sup>	SD	26% clearance total 40% da clearance total	250 mg/dia (250 mg/24h ou 500 mg/48h)	15
	CWHDF	200 mL/min	Polisulfona (F70NR, Fresenius Medical Care North America, Lexington, MA)	1,6 m <sup>2</sup>	SD	36,5 mL/min	600 mg/12 h	27
Ofloxacina	CWH	200 mL/min	Polisulfona (Diafilter-30; Amicon, Limerick, Ireland)	0,7 m <sup>2</sup>	SD	89,9 ± 4,5 mL/min	400 mg 3 x/dia	16
	CWHF CWHDF	150 mL/min	Poliacrilonitrilo (AN69, Multiflow 100, Hospal Cobe, Rugby, UK)	0,9 m <sup>2</sup>	SD	CVWHF - 2,64 - 3,01 l/h CVWHDF - 2,80 - 6,17 l/h	1 g/12 h	23
Meropenem	CWHF	200 mL/min	Poliacrilonitrilo (PAN 06, Asahi Medical CO, Tokyo, Japan)	SD	SD	1,03 ± 0,42 L/h	500 mg/12 h	24
	CWHDF CWHDF	10 mL/min 200 mL/min]	Copolímero de acrilonitrilo e sulfonato de metalil sódico (AN69, Multiflow 100, Hospal) AN69 HF (Cobe Renal Intensive Care, Lakewood, CO)	0,90 m <sup>2</sup> SD	SD	154,3 ± 57,3 mg (30,9 ± 11,5% da dose) 9,92 - 33,8 mL/min 129,36 mL/min - (1g/8 h) 141,29 mL/min - 1 g/12 h)	500 mg/12 h 1 g/12 h	25 26
Teicoplanina	CHDF	SD	Celulose triacetato	SD	SD	Clearance total: 11,3 ± 9,1 mL/min Clearance extacorpórea: 3,46 ± 1,1 mL/min	200 mg/48 h reduzir a dose e aumentar o intervalo de administração - monitorização farmacocinética	32

1 CVWHD- Hemodiálise contínua venovenosa  
2 CVWHD- Hemodiálise contínua venovenosa  
3 Sem dados

4 CVWH- Hemofiltração contínua venovenosa  
5 CVWHF- Hemofiltração contínua venovenosa  
6 HF- Hemofiltração

7 CHDF- Hemodiafiltração contínua  
8 dose de manutenção no doente anúrico

fármaco removido pela técnica de diálise e consequentemente o ajuste posológico, recomenda-se que sempre que haja necessidade de administrar fármacos com estreita margem terapêutica, se recorra a determinações farmacocinéticas que permitam adequar o regime posológico.

A extrapolação dos dados resultantes da compilação bibliográfica, deve ser feita com rigor, tendo em atenção todos os factores que vão influenciar consideravelmente a remoção dos fármacos pelas diferentes técnicas dialíticas utilizadas e consequentemente a eficácia terapêutica.

### Bibliografia

1. Ronco C, Bosch JP. Terapias continuas de depuración extrarrenal. En : Llach F, Valde-rábano F, ed. Insuficiencia renal crónica, vol 2, 2ª ed, Madrid: Ediciones Norma, 1997: 1279-1311.
2. Renal system. En: Greene RJ, Harris ND, Goodyer LI, ed. Pathology and therapeutics for pharmacists, 2th ed, London: Pharmaceutical Press, 2000: 149-214.
3. Joy MS, Matzke GR, Armstrong DK, Marx MA, Zarowitz BJ. A primer on continuous renal replacement therapy for critically ill patients. *Ann Pharmacother* 1998; 32: 362-375.
4. Schetz M, Ferdinande P, Van den Berghe G, Verwaest C, Lauwers P. Pharmacokinetics of continuous renal replacement therapy. *Intensive Care Med* 1995; 21: 612-620.
5. Reetze-Bonorden P, Böhler J, Keller E. Drug dosage in patients during continuous renal replacement therapy. *Clin Pharmacokinet* 1993; 24 (5): 362-379.
6. Bugge JF. Pharmacokinetics and drug dosing adjustments during continuous venovenous hemofiltration or hemodiafiltration in critically ill patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001; 45: 929-934.
7. Davies JG, Kingswood JC, Sharpstone P, Street MK. Drug removal in continuous haemofiltration and haemodialysis. *Brit J Hosp Med* 1995; 54(10): 524-528.
8. Böhler J, Donauer J, Keller F. Pharmacokinetic principles during continuous renal replacement therapy: drug and dosage. *Kidney Int* 1999; 56 (supl. 72): S-24-S-28.
9. Keller E. Pharmacokinetics during continuous renal replacement therapy. *The Internat J Artific Organs* 1996; 19(2): 113-117.
10. Keller F, Böhler J, Czock D, Zellner D, Dietmar M. Individualized drug dosage in patients treated with continuous hemofiltration. *Kidney Int* 1999; 56 (supl 72): S-29-S-31.
11. Golper TA. Update on drug sieving coefficients and dosing adjustments during continuous renal replacement therapies. *Contrib Nephrol* 2001; 132: 349-353.
12. Guenter SG, Iven H, Boos C, Bruch HP, Muhl E. Pharmacokinetics of levofloxacin during continuous venovenous hemodiafiltration and continuous venovenous hemofiltration in critically ill patients. *Pharmacotherapy* 2002; 22(2): 175-183.
13. Hansen E, Bucher M, Jakob W, Lemberger P, Kees F. Pharmacokinetics of levofloxacin during continuous veno-venous hemofiltration. *Intensive Care Med* 2001; 27: 371-375.
14. Bellman R, Egger P, Gritsch W, Bellmann-Weiler R, Joannidis M, Dunzendorfer S, et al. Elimination of levofloxacin in critically ill patients with renal failure: influence of continuous veno-venous hemofiltration. *Internat J Clin Pharmac Therap* 2002; 40: 142-149.
15. Malone RS, Fish DN, Abraham E, Teitelbaum I. Pharmacokinetics of levofloxacin and ciprofloxacin during continuous renal replacement therapy in critically ill patients. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2001; 45 (10): 2949-2954.
16. Fuhrmann V, Schenk P, Mittermayer C, El Menyawi I, Ratheiser K, Thalhammer F. Single-dose pharmacokinetics of ofloxacin during continuous venovenous hemofiltration in critical care patients. *Amer J Kidney Diseases* 2003; 42(2): 310-314.
17. Bellman R, Egger P, Gritsch W, Bellmann-Weiler R, Joannidis M, Kaneider N, et al. Amphotericin B lipid formulations in critically ill patients on continuous venovenous haemofiltration. *J Antimicrob Chemother.* 2003; 51: 671-681.
18. Bellmann R, Egger P, Djanani A, Wiedermann C. Pharmacokinetics of amphotericin



- B lipid complex in critically ill patients on continuous veno-venous haemofiltration. *International J Antimicrob Agents* 2004; 23: 80-83.
19. Khajehdehi P, Jamal JA, Bastani B. Removal of acyclovir during continuous veno-venous hemodialysis and hemodiafiltration with high-efficiency membranes. *Clin Nephrology* 2000; 54(4): 351-355.
  20. Meyer B, Gendy SA, Karth GD, et al. How to calculate clearance of highly protein-bound drugs during continuous venovenous hemofiltration demonstrated with flucloxacillin. *Kidney Blood Press Res* 2003; 26:135-140.
  21. Yagasaki K, Gando S, Matsuda N, et al. Pharmacokinetics and the most suitable dosing regimen of fluconazole in critically ill patients receiving continuous hemodiafiltration. *Intensive Care Med* 2003; 29:1844-1848.
  22. Kishino S, Koshinami Y, Hosoi T, et al. Effective fluconazole therapy for liver transplant recipients during continuous hemodiafiltration. *Therapeutic Drug Monitoring* 2001; 23:4-8.
  23. Giles LJ, Jennings AC, Thomson AH, Creed G, Beale RJ, McLuckie A. Pharmacokinetics of meropenem in intensive care unit patients receiving continuous veno-venous hemofiltration or hemodiafiltration. *Crit Care Med* 2000; 28(3):632-637.
  24. Ververs TFT, Dijk A, Vinks SATMM, et al. Pharmacokinetics and dosing regimen of meropenem in critically ill patients receiving continuous venovenous hemofiltration. *Crit Care Med* 2000; 28(10):3412-3416.
  25. Krueger WA, Neeser G, Schuster H, et al. Correlation of meropenem plasma levels with pharmacodynamic requirements in critically ill patients receiving continuous veno-venous hemofiltration. *Chemotherapy* 2003; 49:280-286.
  26. Meyer MM, Munar MY, Kohlhepp SJ, Bryant RE. Meropenem pharmacokinetics in a patient with multiorgan failure from meningococemia undergoing continuous venovenous hemofiltration. *American J Kidney Diseases* 1999; 33(4):790-795.
  27. Kraft MD, Pasko DA, DePestel DD, Ellis JJ, Peloquin CA, Mueller BA. Linezolid clearance during continuous venovenous hemodiafiltration: a case report. *Pharmacotherapy* 2003; 23:1071-1075.
  28. Matzeke GR, Frye RF, Joy MS, Palevsky PM. Determinants of ceftazidime clearance by continuous venovenous hemofiltration and continuous venovenous hemodialysis. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2000; 44(6):1639-1644.
  29. Matzeke GR, Frye RF, Joy MS, Palevsky PM. Determinants of ceftriaxone clearance by continuous venovenous hemofiltration and hemodialysis. *Pharmacotherapy* 2000; 20(6):635-643.
  30. Banyai M, Thalhammer F, Menyawi I, Heinz G, Traunmüller F, Siostrzonek P. Pharmacokinetics of cefpirome during continuous venovenous hemofiltration: rationale for an 8-hour dosing interval. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 2000; 67(4): 368-372.
  31. Malone RS, Fish DN, Abraham E, Teitelbaum I. Pharmacokinetics of cefepime during renal replacement therapy in critically ill patients. *Antimicrobial agents and Chemotherapy* 2001; 45(11): 3148-3155.
  32. Yagasaki K, Gando S, Matsuda N, et al. Pharmacokinetics of teicoplanin in critically ill patients undergoing continuous hemodiafiltration. *Intensive Care Med* 2003; 29:2094-2095.
  33. Breilh D, Allaouchiche B, Jaumain H, et al. Pharmacokinetics of isepamicin during continuous venovenous hemodiafiltration. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1999; 43(10):2409-2411.



# Influencia del metabolismo cutáneo en la administración de fármacos a través de la piel

Rev. O.F.I.L. 2005, 15;3:25-30

RODRÍGUEZ BAYÓN AM\*, ANDRÉS GUERRERO V\*\*

\* Profesora Titular de Universidad

\*\* Alumna de Tercer Ciclo (Doctorado)

Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Facultad de Farmacia  
Universidad Complutense de Madrid (España).

## Resumen

Aunque se sabe que los fármacos administrados por vía percutánea se pueden metabolizar, la piel puede utilizarse como vía de administración de fármacos -no sólo con el propósito de conseguir un efecto tópico, sino también sistémico- porque su capacidad metabólica está bastante limitada, por ello, la utilización de la vía transdérmica para la administración de fármacos, es una de las alternativas que se puede emplear cuando se quiere evitar el efecto de primer paso que sufren, en el tracto gastrointestinal y en el hígado, algunos principios activos (1); aunque, también se conoce que las células vivas de la epidermis muestran una alta actividad metabólica durante la formación de la barrera cutánea, función fundamental de la piel, que se opone a la penetración de sustancias exógenas. No obstante, esa capacidad metabólica es de gran interés ya que se puede emplear, positivamente, en la administración percutánea de principios activos y profármacos (2)

*Palabras clave:* **Metabolismo cutáneo: Biodisponibilidad, Profármacos.**

---

Correspondencia:  
Amalia Rodríguez Bayón  
Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica  
Facultad de Farmacia  
Universidad Complutense de Madrid  
Ciudad Universitaria s/n.  
28040 Madrid  
E-mail: amalia@farm.ucm.es

## Cutaneous metabolism influence in drugs

### Summary

Although it is recognized that drugs may undergo metabolism during skin passage, the metabolic capacity of the skin is thought to be rather limited, and transdermal drug delivery may, to a large extent, avoid the first pass effect of the gastrointestinal tract and the liver (1). However, cutaneous metabolism is of considerable fundamental and applied interest. The epithelial cells of the viable epidermis demonstrate a high level of metabolic activity during the elaboration of skin barrier function. The biotransformation potential of the skin has been viewed positively, from the standpoint of prodrug delivery and release (2).

**Key Words:** Cutaneous metabolism, bioavailability, prodrugs.

### Introducción

La administración percutánea de fármacos se puede emplear tanto para conseguir una acción local como sistémica de éstos. En el tratamiento local de determinados problemas de la piel lo que se busca es que el fármaco permanezca en las zonas más externas, mientras que si se busca una acción sistémica es importante que el principio activo llegue hasta el lecho vascular. En cualquiera de los dos casos el fármaco entra en contacto con un órgano metabólicamente activo, que es la piel (1).

El estado fisiológico o patológico de la piel influye, significativamente, en las transformaciones que el fármaco puede sufrir. Se intenta emplear la vía percutánea, en lugar de la oral, para administrar fármacos que sufren altos porcentajes de efecto de primer paso hepático. Sin embargo, también en la piel existen enzimas, idénticas a las que se encuentran en el hígado, aunque su nivel de actividad no sea tan elevado como en éste. Hablamos, fundamentalmente, de las isoenzimas del CYP que se encuentran en distintos tipos de células cutáneas, como son: células de Langerhans, queratinocitos, fibroblastos y melanocitos (3).

Hay ciertas isoenzimas, como el CYP1A1, 1B1 y 2E1 que se expresan en todas esas células, siendo el CYP1B1 uno de los mayoritarios, mientras que la expresión de otras isoenzimas, como el CYP2A6, 2B6, 2C8, 2C19, 3A4, 2D6, 3A5, 3A7 y 4B, presenta una gran variabilidad que depende tanto del tipo celular como del genotipo y la edad de cada individuo. Tal es el caso del CYP2B6, cuya expresión disminuye con la edad. Estos isoenzimas son, en su mayor parte, los responsables de la capacidad metabólica de xenobióticos que tiene la piel.

Existen isoenzimas inducibles por radiación ultravioleta A que muestran una potente respuesta a inductores modelo, como b-baftifkavibam 3-metilcolantreno y fenobarbital. El CYP2B19 es el primer isoenzima extrahepático identificado como específico de la piel, cuya expresión es muy elevada en una subpoblación de queratinocitos diferenciados de las glándulas sebáceas, o sebocitos. El ácido araquidónico es un sustrato de este citocromo, lo que sugiere una función endógena de los queratinocitos en la generación de lípidos bioactivos y en la señalización intracelular.

Se sabe que los productos cosméticos y los fármacos producen reacciones alérgicas a

TABLA 1

### Diferencias de actividad metabólica entre la piel y el hígado

Enzima	Ratio de actividad (piel/ hígado)	
	Toda la piel	Epidermis*
Hidrocarbón aromático hidroxilasa	0-02	0-80
7-etoxicumarín deetilasa	0-02	0-80
Anilina hidroxilasa	0-06	2-40
NADP-citocromo C reductasa	0-06	2-40

\*calculado asumiendo que la epidermis comprende el 2-5% del total de la piel

nivel cutáneo en las que la activación metabólica desempeña un papel muy importante debido a la formación de aductos fármaco/metabolitos-proteína cutánea que es la causa de la patogénesis de las reacciones alérgicas. En la piel se puede producir la bioactivación de los fármacos, tanto si son administrados por vía transdérmica, como por vía sistémica, sufriendo, en este caso, un metabolismo secundario.

Se pueden encontrar tres zonas en las que se puede producir este efecto de "primer paso" a nivel cutáneo: superficie de la piel (actividad microbiana), epidermis y dermis (actividad enzimática) (4) y, después de realizar algunos estudios para determinar la diferencia en magnitud, en cuanto a actividad metabólica se refiere, entre el hígado y la piel, se ha llegado al resultado que se indica en la tabla 1. (5)

De esta tabla se deduce que la piel, como órgano, tiene una significativa actividad metabólica. Sin embargo, a diferencia del hígado, las enzimas en la piel se distribuyen en un área de, aproximadamente, 2m<sup>2</sup> (la superficie normal de un adulto), lo que hace que el fármaco, durante su paso a través de la piel, sufra un metabolismo casi inapreciable, debido a la baja concentración enzimática con que se encuentra. En el metabolismo de xenobióticos, a nivel cutáneo, se pueden producir diversas reacciones como son:

#### 1.- Reacciones de hidrólisis

Estas reacciones se pueden producir como consecuencia de la actividad metabólica de la flora microbiana que existe a nivel cutáneo. Entre ellas, hay que destacar la actividad en lipasas (esterasas) de *Micrococcus* y *Staphylococcus*. Estos organismos son capaces de hidrolizar gran variedad de lípidos naturales y sintéticos, además de otras sustancias de naturaleza éster. Algunas especies de *Staphylococcus*, también tienen actividad colesterolesterasa. La especificidad de acción de estas enzimas varía de unas especies a otras de forma que nos encontramos con que *Propionibacterium acnes* tiene preferencia por la transformación de los triglicéridos en monoglicéridos intermedios, aunque finalmente, también, se produzca la hidrólisis de estos productos. Compuestos como valerato de betametasona o trinitroglicerina sufren este tipo de metabolismo (6).

Así mismo, el acetato de prednisolona, cuando se administra tópicamente, sufre una reacción de hidrólisis y se convierte en prednisolona, aunque esta reacción se lleve a cabo, fundamentalmente, en las proximidades de la membrana basal (7).

#### 2.- Reacciones de oxidación

La piel también es capaz de desaminar compuestos orgánicos de naturaleza amínica. Así, la incubación de norepinefrina con piel de rata, ratón, conejo o humana, da como resultado ácido dehidroximandélico, con lo que se demuestra la presencia de monoaminoxidasa (MAO) en la piel. También existen a nivel cutáneo DOPA descarboxilasa y Dopamina β-oxidasa, siendo ésta la que cataliza la última reacción de biosíntesis de la norepinefrina. Así, utilizando piel de ratón, se ha demostrado que se puede obtener epinefrina a partir de dopamina (8). Además, también se han encontrado hidroxilasas capaces de transformar anilina en p-aminofenol y, en la epidermis viva, también se ha encontrado adenosin-deaminasa, enzima capaz de metabolizar vidarabina (9).

#### 3.- Reacciones de reducción

Este tipo de reacciones se da tanto en compuestos esteroideos, por ejemplo testosterona (10), como en otras sustancias como el miris-

tato-acetato de phorbol (PMA) (8), componente del aceite que se obtiene de las semillas de *Crotón tiglium*, que es capaz de provocar tumores en la piel de ratón (8) e inducir la síntesis de ornitina Descarboxilasa (11). Tras aplicar 25 µg de ese compuesto en piel de ratón, tras 5 horas, se observa que el 2% del producto se ha metabolizado, dando el metabolito hidroxilado PHMA, potente agente inflamatorio en la piel del ratón, siendo esa reacción irreversible (8).

Pero la piel no sólo puede metabolizar ese tipo de sustancias sino que, como se ha visto tras aplicar una pomada de nitroglicerina (NTG) sobre la piel, también puede metabolizar NTG, mediante la acción de glutathionreductasa, dando los metabolitos 1,2 y 1,3 dinitrato de glicerol (12), produciéndose esa reacción en la epidermis.

#### 4.- Reacciones de conjugación

Además, la piel posee enzimas que producen reacciones de conjugación (Fase II) como son: Glutathion-S-transferasa, glucoronil-transferasa o COMT (catecol-O-metil-transferasa). Utilizando el o-aminofenol como sustrato se ha visto que se producen reacciones de conjugación en la piel similares a las que se producen en hígado (8). La presencia de COMT (catecol-O-metil-transferasa) en tejido cutáneo se ha constatado al incubar, anaeróticamente, norepinefrina con piel de ratón, rata, conejo o humana y obtenerse, como metabolito, normetanefrina y, posteriormente, detener la producción de ese metabolito al añadir al medio pirogalol que es un inhibidor específico de la COMT (8); también se ha observado que la actividad de esa enzima es mayor en epidermis que en dermis o piel completa (13).

Con objeto de ver como pueden influir estas reacciones metabólicas sobre las sustancias que se administran sobre la piel, a continuación se recogen algunos estudios que aparecen en la literatura en los que se muestran las biotransformaciones que pueden sufrir los xenobióticos por enzimas cutáneas.

Por ejemplo, la Nitroglicerina (NTG). Este fármaco se administra oralmente, en forma de comprimidos sublinguales o convencionales, para el tratamiento de la angina de pecho, o en forma de parches transdérmicos, como

medida preventiva para esa misma patología. Tras aplicar el parche sobre la piel, se observa cómo parte del fármaco se metaboliza debido a la intervención de cuatro especies del género *Staphylococcus* perteneciente a la flora cutánea: *S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. hominis* y *S. xylosus* (14). Los resultados de la incubación de estas bacterias con el fármaco demuestran que son capaces de inactivar NTG hasta dar los metabolitos mono y dinitrato de glicerol, pero además de por estas bacterias, NTG se metaboliza en epidermis, estando esto influido por la cantidad de NTG que atraviese la piel: a mayor penetración, mayor metabolismo, lo que se traduce en una disminución en la biodisponibilidad de NTG cuando se administra transdérmicamente (15).

Pero no siempre existe una relación directa entre la cantidad de fármaco que atraviesa la piel y la cantidad metabolizada del mismo, como se pudo comprobar en el estudio realizado con Nafarelina (NF) (16), decapeptido análogo de la hormona luteinizante que se utiliza para tratar el cáncer de próstata y en el que se observa, tras aplicar la técnica de la iontoforesis para incrementar el paso del fármaco a través de la piel, cómo el metabolismo cutáneo que sufre NF está inversamente relacionado con su flujo a través de la epidermis. Así, cuando éste es elevado se observa un menor metabolismo cutáneo de esa sustancia; sin embargo, se incrementa al disminuir los valores de flujo percutáneo del péptido. De este modo esta relación inversa entre flujo y metabolismo cutáneo conduciría, al contrario de lo que ocurre con NTG, a un aumento de la biodisponibilidad de NF al incrementarse el paso de esta sustancia a través de la piel.

Por último, comentaremos cómo puede influir el metabolismo cutáneo en la administración de sustancias, que por sus características fisicoquímicas, presentan problemas de penetración cutánea. Así, por ejemplo, la hidrofilia de Aciclovir (AV) hace que sólo un pequeño porcentaje de este antivírico sea capaz de atravesar el estrato córneo de la piel cuando se administra tópicamente; pero si en su lugar se aplica valerato de aciclovir (profármaco de AV), que tiene mayor lipofilia que AV, esta lipofilia hace que penetre más fácilmente a través de la piel y allí, gracias a la actividad enzimática de



las esterasas cutáneas, sufra un proceso de primer paso cutáneo y se transforme, prácticamente en su totalidad, en aciclovir (17).

### Conclusiones

Por todo lo expuesto, parece obvio pensar que la piel no es sólo una barrera pasiva que protege al organismo de las agresiones externas, sino que se trata de un órgano con una gran capacidad y actividad metabólica, con multitud de diferentes sistemas enzimáticos, incluyendo los del citocromo P-450, capaces de biotransformar sustancias antes de que alcancen el torrente circulatorio. Esos sistemas enzimáticos son, en muchos casos, similares a los del hígado y aunque su actividad enzimática no es comparable a la de aquél debido, fundamentalmente, a la distribución tan amplia de estas enzimas, hay que tenerlos en cuenta ya que, en algunos casos como los comentados, los fármacos se pueden ver afectados por ellos, ya sea negativamente (disminución de la biodisponibilidad) o positivamente (aumento de la misma o en la utilización de profármacos).

Muchas de las enzimas cutáneas son inducibles, del mismo modo que en el hígado, por lo que se puede hablar, perfectamente, de "efecto de primer paso cutáneo". Para conocer adecuadamente el efecto que el metabolismo cutáneo ejerce sobre los fármacos que atraviesan la piel hay que tener en cuenta las características fisicoquímicas del producto y conocer, perfectamente, los procesos de biotransformación que se producen en la piel para así intentar predecir qué va a ocurrir con el fármaco cuando se administre por esta vía.

En resumen se puede decir que el metabolismo cutáneo juega un papel importante en la absorción percutánea, proceso muy complejo que engloba fenómenos de difusión y procesos metabólicos, que está influenciado por una gran variedad de factores fisicoquímicos, biofísicos y bioquímicos. Tampoco hay que olvidar el efecto que los microorganismos residentes en la piel tienen en ese metabolismo cutáneo. Es por todo lo expuesto por lo que se recomienda tener en cuenta la capacidad metabólica de estos microorganismos y de la piel, a la hora de considerar la aplicación tópica de un medicamento.

### Bibliografía

1. Martin RJ, Denyer SP, Hadgraft J. Skin metabolism of topically applied compounds. *Int J Pharm* 1987; 39: 23-32.
2. Prausnitz MR, Mitragotri S, Langer R. Current status and future potential of transdermal drug delivery. *Nat Rev Drug Discov* 2004; 3:115-124.
3. Gómez Lechón MJ. Expresión del CYP en piel. En M Cascales Angosto y MJ Gómez Lechón eds. *Citocromo P-450*. Madrid: Instituto de España. Real Academia de Farmacia, 2004: 272-273.
4. Bronaugh RL. The influence of metabolism on percutaneous absorption. En RL Bronaugh y HI Maibach eds. *Percutaneous absorption. Mechanism-Methodology-Drug delivery*. Nueva York: Marcel Dekker, 1989: 259-282.
5. Guy RH, Hadgraft J, Bucks DAW. Transdermal drug delivery and cutaneous metabolism. *Xenobiotica* 1987;17:325-343.
6. Denyer SP, McNabb C. Microbial metabolism of topically applied drugs. En J Hadgraft y RH. Guy eds. "Transdermal Drug Delivery". Nueva York: Marcel Dekker, 1989:113-134.
7. Hikima T, Maibach HI. Distribution of hydrolytic activity catalyses the biotransformation of Prednisolone 21-acetate in human skin. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol* 2001; 14:196-202.
8. Noonan PK, Wester RC. Cutaneous Metabolism of Xenobiotics. En RL Bronaugh y HI Maibach eds. *Percutaneous Absorption*. Nueva York: Marcel Dekker, 1985: 53-75.
9. Ando H, Ho H, Higuchi W. Skin as an active metabolising barrier. I. Theoretical analysis of topical bioavailability. *J Pharm Sci* 1977; 52: 351-352.
10. Münster S, Hammer S, Blume-Peytavi U, Schäfer-Korting M. Testosterone metabolism in human skin cells in vitro and its interaction with Estradiol and Dutasteride. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol* 2003;16:356-366.
11. Xhe GZ, Zheng ZS, Chen RZ, Lloyd MB, Prystowsky JH. Phorbol 12-myristate 13-acetate inhibits epidermal growth factor signalling in human keratinocytes leading to decreased ornithine decarboxylase acti-

- vity. *Biochem J* 1996; 319: 641-648.
12. Higo N, Hinz R, Lau D, Benet LZ, Guy RH. Cutaneous metabolism of Nitroglycerin in vitro. I. Homogenized versus intact skin. *Pharm Res* 1992; 9:187-190.
  13. Bramshad J. Catechol-o-methyltransferase in epidermis and whole skin. *J Invest Dermatol* 1969; 52:351-352.
  14. Denyer SP, Hugo WB, O'Brien M. Metabolism of glyceryl trinitrate by skin staphylococci. *J Pharm Pharmacol* 1984; 36:61P.
  15. Santus GC, Watari N, Hinz R, Benet LZ, Guy RH. Cutaneous metabolism of transdermally delivered nitroglycerin in vitro. En B Shroot y H Schaefer eds. *Skin Pharmacokinetics*. Basilea: Karger, 1987: 240-244.
  16. Rodríguez Bayón AM, Guy RH. Metabolism of nafarelin during its iontophoretic delivery across human epidermis "in vitro". *Proceed Intern Symp Control Rel Bioact Mater* 1994; 21: 375-376.
  17. Bando H, Sahashi M, Yamashita F, Takakura Y, Hashida M. In vivo evaluation of acyclovir prodrug penetration and metabolism through rat skin using a diffusion/bioconversion model. *Pharm Re.* 1997; 14: 56-62.



# Evaluación de un programa para la prevención de errores de prescripción y de transcripción en un hospital terciario

Rev. O.F.I.L. 2005, 15;3:31-41

DURÁN GARCÍA ME\*, JIMÉNEZ MUÑOZ AB\*\*, MARTÍNEZ FERNÁNDEZ-LLAMAZARES C\*\*\*, CANTERO CABALLERO M\*\*\*\*, SANJURJO SAÉZ M\*\*\*\*\*, RODRÍGUEZ PÉREZ P\*\*\*\*\*

\* Farmacéutica adjunta. Servicio de Farmacia

\*\* Médico adjunta. Servicio de Medicina Preventiva y Gestión de Calidad

\*\*\* Farmacéutica residente. Servicio de Farmacia

\*\*\*\* Médico residente. Servicio de Medicina Preventiva y Gestión de Calidad

\*\*\*\*\* Jefe de Servicio. Servicio de Farmacia

\*\*\*\*\* Jefe de Servicio. Servicio de Medicina Preventiva y Gestión de Calidad

Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid (España)

## Resumen

Los errores de medicación son un problema sanitario de especial magnitud. Los puntos más importantes del proceso de utilización de los medicamentos donde se pueden producir son en la prescripción y la transcripción posterior por parte de la enfermería. El objetivo de nuestro trabajo ha sido evaluar los resultados de un programa para la prevención de estos dos tipos de errores en las órdenes de tratamiento en un servicio quirúrgico de un hospital terciario. Para ello se realizó un estudio cuasi-experimental antes-después con dos cortes transversales de las órdenes médicas del primer día de estancia formalizada en planta de los pacientes ingresados en un servicio quirúrgico, ambos cortes separados por una intervención educativa y por la introducción de una hoja de prescripción-administración conjunta para médicos y enfermería. La prescripción médica mejoró con las medidas correctoras en los ítems de utilización de genérico, ausencia o ambigüedad de horario de administración, no utilización de abreviaturas y ausencia o ambigüedad en la vía de administración, ésta última con diferencias estadísticamente significativas (40% vs 15%  $p < 0.05$ ). La media

Correspondencia:

M. E. Durán García

E-mail: mduran.hgugm@salud.madrid.org

global de errores en la prescripción por historia pasó de 5.91 a 2.75 ( $p=0.007$ ). Los errores de transcripción de enfermería más frecuentes en el primer corte fueron no transcribir medicamentos que figuraban en la orden médica (14%) y la transcripción del horario de administración (11%). En el segundo corte, al eliminarse la transcripción ha desaparecido prácticamente toda posibilidad de cometer errores, aunque se observó un número importante de historias a las que les faltaba la firma de enfermería confirmando la administración (58.3%). La media de errores por historia disminuyó de un 3.82% a un 0.92% ( $p=0.045$ ). Como conclusión, parece demostrarse la utilidad de las medidas correctoras, aunque es necesario realizar intervenciones de formación continuada para mantener los resultados obtenidos.

*Palabras clave:* Errores de medicación, prescripción, transcripción.

## ***Assessment of a program for preventing prescription and transcription errors in a tertiary hospital***

### ***Summary***

Medication errors constitute a significant health service problem. The most vulnerable steps in the drug use process for errors are the prescription and its subsequent transcription by the nursing staff. Our study aims to assess the results of a program for preventing these two types of errors in the treatment orders of the surgical service of a tertiary hospital. Our quasi-experimental before-after study used two transversal samples of the medical orders of the first day of hospitalization in a surgical service ward. Both samples were separated by a training action and by the implementation of a joint prescription-administration sheet for doctors and nurses. The corrective measures improved the following medical prescription items: use of generic drug, absence or ambiguity of administration schedule, non use of abbreviations and absence or ambiguity in the administration route. The latter presented statistically significant differences (40% vs. 15%  $p<0.05$ ). The overall mean prescription errors per clinical record decreased from 5.91 to 2.75 ( $p=0.007$ ). The errors appeared on the medical order (14%) and the transcription of the administration schedule (11%). In the second sample, the elimination of transcription did away with practically all possibility of errors. Nonetheless, an important number of clinical records lacked the signature of the nurse confirming the administration (58.3%). The mean errors per record decreased from 3.82% to 0.92% ( $p=0.045$ ). In conclusion, the usefulness of the corrective measures seem to be proven, although continuing inservice training actions are necessary to maintain the results obtained.

*Key Words:* Medication errors, prescription, transcription.

## Introducción

El error se produce en Medicina como en cualquier otro ámbito de la actividad humana. Los profesionales sanitarios tenemos la obligación de ofrecer a los enfermos un ambiente seguro, prevenir el error y en consecuencia minimizar el riesgo. Para ello es necesario reconocer su existencia, identificarlo, analizar sus causas y tomar las medidas necesarias para evitarlo. El error de medicación es uno de los errores posibles en los hospitales, aunque afortunadamente no siempre se traduce en la pérdida de una función o causa la muerte del paciente.

En Noviembre de 1999, se publicó el informe "To Err is Human", donde el "Institute of Medicine" de EEUU presentó estimaciones del impacto sanitario y económico de este problema. El informe indica que anualmente mueren entre 44.000 y 98.000 personas en los hospitales de los EEUU, como consecuencias de errores médicos (más de las que mueren por accidentes de automóvil, cáncer de mama o SIDA.) Los errores de medicación causan 7.000 muertes al año (1).

Los errores de medicación se definen como un acontecimiento que es causado por una utilización inadecuada de un medicamento pudiendo producir una lesión a un paciente, mientras la medicación está bajo control del personal sanitario o del paciente. La mayoría se trata de errores potenciales que no llegan a los pacientes porque son corregidos antes de que se produzca la administración. Esta situación es la deseable, pero no siempre se previenen y pueden incluso dar lugar a daños y a reclamaciones legales (2).

Los errores de medicación pueden producirse en cualquier punto del proceso de utilización de los medicamentos: prescripción, transcripción, dispensación o administración (3).

La prescripción constituye, en la mayor parte de los estudios publicados, la fase del proceso en la que se evidencia un mayor número de errores (4). Esto puede ser explicado, en parte, porque la prescripción es paso clave en el proceso de la farmacoterapia y las posibilidades de su detección a lo largo del mismo son mayores. La naturaleza de los errores en la prescripción es muy amplia: indicación incorrecta, duplicidades terapéuticas, interacciones, dosis excesivas, insuficientes o no ajustadas a las características específicas del paciente (insuficiencia renal, ancianos), y

fallos de interpretación debidos a la falta de claridad en la orden médica respecto a las dosis, vía de administración etc.

Los errores de transcripción aparecen descritos en la literatura, si no como los que con más frecuencia provocan efectos adversos, sí como aquellos sobre los que es más fácil actuar y conseguir resultados con celeridad. La estrategia de reducción de transcripciones incide además sobre una demanda generalizada de los profesionales sanitarios respecto a simplificar los procesos administrativos de apoyo.

En el seno de la Comisión de Farmacia y Terapéutica de nuestro hospital surgió la necesidad de trabajar sobre la prevención de errores de medicación, entendiéndolo en su conjunto como una actividad de mejora continua de la calidad de la asistencia. Se creó por lo tanto un grupo de trabajo multidisciplinar, que abrió varias líneas de actuación dirigidas a los tipos de errores de prescripción y transcripción.

El objetivo del presente trabajo ha sido evaluar los resultados de un programa para la prevención de errores de prescripción y de transcripción en las órdenes de tratamiento en un servicio quirúrgico de un hospital terciario.

## Material y métodos

Se ha realizado un estudio cuasi-experimental antes-después con dos cortes transversales (uno en septiembre 2002 y otro en enero 2003), separados por una intervención educativa y por la introducción de una hoja de prescripción conjunta médicos-enfermería.

Se seleccionó una especialidad quirúrgica por tener sistemas de prescripción manual, no disponer de sistemas de distribución de medicamentos en dosis unitarias (con lo que no existe validación externa de las órdenes médicas) y por la colaboración ofrecida por el personal de ese servicio.

Los documentos que se evaluaron fueron las órdenes médicas y las hojas de administración de enfermería.

Se procedió al análisis de las órdenes médicas del primer día de estancia formalizada en planta. Entendemos por orden médica, cada uno de los medicamentos pautados el día revisado.

Se estudiaron los errores de prescripción motivados por ambigüedades o ausencias en la forma, con respecto a las normas internacionales y en

FIGURA 1

*Hoja de recogida de datos*

NºHC: .....	F.INGRESO: .....	F. ALTA: .....
ESTANCIA REVISADA: .....		NUMERO DE ORDENES MEDICAS: .....
DIAGNOSTICO MEDICO: .....		Nº DE CAMA: .....
MEDICO RESPONSABLE: .....		
ORDENES MEDICAS: .....		
TIPO DE ERROR .....		
INCORRECTO .....		
CORRECTO .....		
CONSTA IDENTIFICACION MEDICO .....		
CONSTA IDENTIFICACIÓN PACIENTE .....		
SI(nº errores) .....		
NO .....		
ILEGIBILIDAD .....		
USO NOMBRE COMERCIAL .....		
ABREVIATURA NOMBRE FÁRMACO .....		
AMBIGÜEDAD/AUSENCIA VÍA .....		
AMBIGÜEDAD/AUSENCIA DOSIS .....		
AMBIGÜEDAD/AUSENCIA HORARIO .....		
ABREVIATURAS NO PERMITIDAS .....		
ADMINISTRACIÓN ENFERMERÍA		
TIPO DE ERROR .....		
INCORRECTO .....		
CORRECTO .....		
FIRMA ENFERMERAS .....		
SI(Nº errores) .....		
NO .....		
TRANSCRIPCIÓN ERRÓNEA DE HORARIO DE ADMINISTRACIÓN .....		
MEDICAMENTO NO SUSPENDIDO AUNQUE FIGURA EN LA ORDEN MEDICA .....		
MEDICAMENTO SUSPENIDO QUE NO FIGURA EN LA ORDEN MEDICA .....		
OBSERVACIONES: .....		
.....		

ningún caso, se evaluó la adecuación de las indicaciones.

En el análisis de las órdenes de enfermería, hemos estudiado exclusivamente la transcripción. Si partimos del concepto de transcribir como la réplica exacta de un texto, todo lo que se desvíe de esta definición será considerado como erróneo. Y por lo tanto en el caso de que existiera un error en la orden médica, si la enfermera ha transcrito literalmente, no se ha contabilizado como error de transcripción. Este análisis sólo se realizó durante el primer corte transversal, debido a la naturaleza de la medida correctora implantada.

La revisión se llevó a cabo por un grupo multidisciplinar dependiente de la comisión de farmacia, compuesto por representantes de servicios clínicos, de farmacia y de calidad. Dicho grupo se encargó de elaborar una hoja de recogida ad-hoc (figura 1) y un manual de instrucciones para conseguir homogeneidad en el método de realización de la evaluación. Esta evaluación fue efectuada simultáneamente por dos evaluadores.

Tras el primer corte trasversal se introducen como medidas correctoras la difusión de un tríptico con las normas internacionales de correcta prescripción médica (figura 2) mediante una charla informativa y la implantación de una hoja de prescripción-administración conjunta para médicos-enfermería (eliminando la transcripción por parte de la enfermería) (figura 3).

Posteriormente se procedió a realizar el segundo corte transversal para evaluar la efectividad de estas medidas.

El análisis estadístico se ha realizado con el programa informático SPSS versión 12.0, las variables cualitativas se han expresado mediante porcentajes y las cuantitativas a través de la media, con su intervalo de confianza al 95% y de la desviación estándar. Para establecer las comparaciones se ha utilizado la Chi cuadrado de Mantel-Haenszel para la comparación de variables cualitativas y la T de Student para las cuantitativas.

**Resultados**

En el primer corte se han revisado 11 historias clínicas de pacientes que permanecían ingresados el día de la realización del trabajo de campo. En las hojas de tratamiento de esas 11 historias, encontramos un total de 48 órdenes prescritas por los médicos de la planta, resultando una media de

FIGURA 2  
*Tríptico informativo*



4,36 órdenes por paciente (DS 2,06); (IC 95% 2,98-5,75.)

En el análisis de la hoja de administración de enfermería, se hallaron 64 órdenes, con una media de 5,8 por historia (DS 5,82); IC 95% (3,61-8,02.) Esta diferencia entre prescripciones realizadas por los médicos y las órdenes transcritas por enfermería se debe a la existencia de: Ordenes verbales (1); Tratamientos que el paciente trae de casa y en los que no figura documentada la revisión del médico en el día evaluado (3); Ordenes en las hojas médicas con expresiones de tipo "tratamiento igual" (8); Transcripciones ilegibles de enfermería que no pudieron valorarse (1) y Otros motivos desconocidos (2).

Durante el segundo corte se revisaron 18 historias clínicas de pacientes que estaban ingresados el día del estudio. De esas 18 historias, 6 (33,3%) no fueron analizadas por no utilizarse la hoja de prescripción conjunta si no el formato antiguo.

Encontramos un total de 46 órdenes prescritas



PAUTAS ESPECIALES											
FECHA	MES:	AÑO:	Fecha:			Fecha:			Fecha:		
			MAÑANA	TARDE	NOCHE	MAÑANA	TARDE	NOCHE	MAÑANA	TARDE	NOCHE
VÍA			Fecha:			Fecha:			Fecha:		
			MAÑANA	TARDE	NOCHE	MAÑANA	TARDE	NOCHE	MAÑANA	TARDE	NOCHE
FIRMA ENFERMERAS											

CUMPLIMENTAR TODOS LOS APARTADOS DE FORMA LEGIBLE

por los médicos de la planta, resultando una media de 3,83 órdenes por paciente (DS 1,85); IC 95% (2,66-5,01.) No existen, como era de esperar, diferencias estadísticamente significativas entre estos y los resultados obtenidos en el primer corte ( $p= 0,523$ .) Al utilizarse una hoja de prescripción conjunta el número de órdenes de enfermería resulta el mismo que el de los médicos.

*Análisis de los resultados obtenidos en el estudio de las prescripciones médicas*

De las 11 hojas de tratamiento revisadas en el primer corte, encontramos 2 (18,2%) en las que las órdenes no estaban firmadas por el médico responsable y 1 (9,1%) que no se realizó en la hoja adecuada. Ambos aspectos son fundamentales desde el punto de vista de la seguridad para el paciente y la comunicación entre profesionales.

Así mismo, 8 prescripciones no pudieron ser valoradas por tratarse de expresiones de tipo "tratamiento igual".

De las 12 hojas de tratamiento que pudieron ser evaluadas en el segundo corte, en 3 (25%) no constaba la fecha de la prescripción y en 1 no estaba identificado el paciente (8,3%). En el estudio anterior estos errores no aparecían, pero sin embargo, aquí todas las órdenes estaban firmadas por el médico responsable. Estas diferencias no son estadísticamente significativas, por lo tanto no podemos afirmar que no sean debidas al azar.

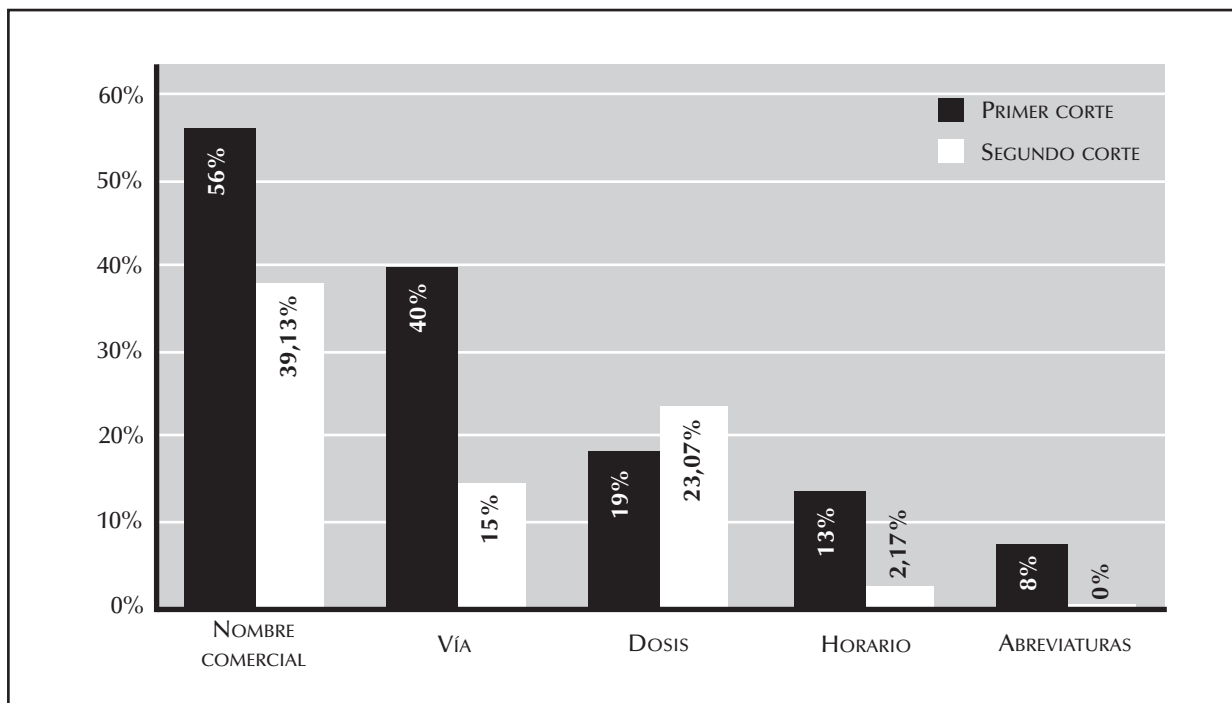
En el total de las órdenes revisadas, prescritas por el médico, (tanto en el primer como en el segundo corte), no se encontraron ninguna que fuera ilegible.

En la gráfica 1 podemos ver los resultados comparativos obtenidos en cuanto a la idoneidad de la prescripción antes y después de la charla informativa y de la difusión del tríptico sobre "Normas para la correcta prescripción médica". Destacar que se produjo una disminución estadísticamente significativa ( $p= 0,003$ ) en las ambigüedades con respecto a la vía de administración.



GRAFICA 1

## Resultados de la prescripción médica



**Nombre comercial:** Se refiere a la prescripción de la marca en lugar de la denominación común internacional (principio activo)

**Vía: ambigüedad o ausencia.** Cualquier ambigüedad en la indicación de la vía de administración del fármaco o falta de la misma se considerará como un error.

**Dosis: ambigüedad o ausencia.** Siempre que se observen alguno de las siguientes irregularidades en la dosis se hará constar como un error, (pero sólo uno por orden médica): ausencia de la dosis, ausencia de las unidades, uso de decimales o fracciones, uso de abreviaturas para unidades poco conocidas.

**Horario: ambigüedad o ausencia.** La frecuencia de administración debe constar por horas. No se dará por válido expresiones como 3 veces al día, en el desayuno, o-o-1... siempre que éstas no constituyan una aclaración a la pauta correctamente registrada.

**Abreviaturas:** No se permite el uso de abreviaturas en el nombre del fármaco, y sólo se permitirán para las unidades cuando éstas sean de unidades fácilmente reconocibles. Aunque aparezcan varios de estos errores simultáneamente, sólo se considerará uno por fármaco.

La media global de errores en la forma de prescripción por historia también resultó significativamente menor después de la introducción de la medida correctora, según se muestra en la tabla 1.

#### Análisis de los resultados obtenidos en el estudio de las transcripciones de enfermería

Los resultados más importantes obtenidos en el primer corte se resumen en la gráfica 2.

Se han observado medicamentos transcritos por la enfermera, que no figuraban en la prescripción médica por diversos motivos: ser órdenes verbales (1), tratamientos que el paciente seguía en su domicilio y que no consta haber sido revisados por el médico, pero sí administrados (3) y en otro caso se desconocía el motivo. También se observó la suspensión de un medicamento, por

parte de enfermería, sin que dicha suspensión figurara escrita en la orden médica.

En el segundo corte transversal, después de introducir la hoja conjunta de prescripción-administración, al eliminarse la transcripción ha desaparecido prácticamente toda posibilidad de cometer errores, sin embargo, hemos encontrado que a un 58,3% de las historias les faltaba la firma de enfermería confirmando la administración en alguno de los turnos y a un 25% las fechas.

La media de errores por historia ha disminuido significativamente, según se observa en la tabla 2.

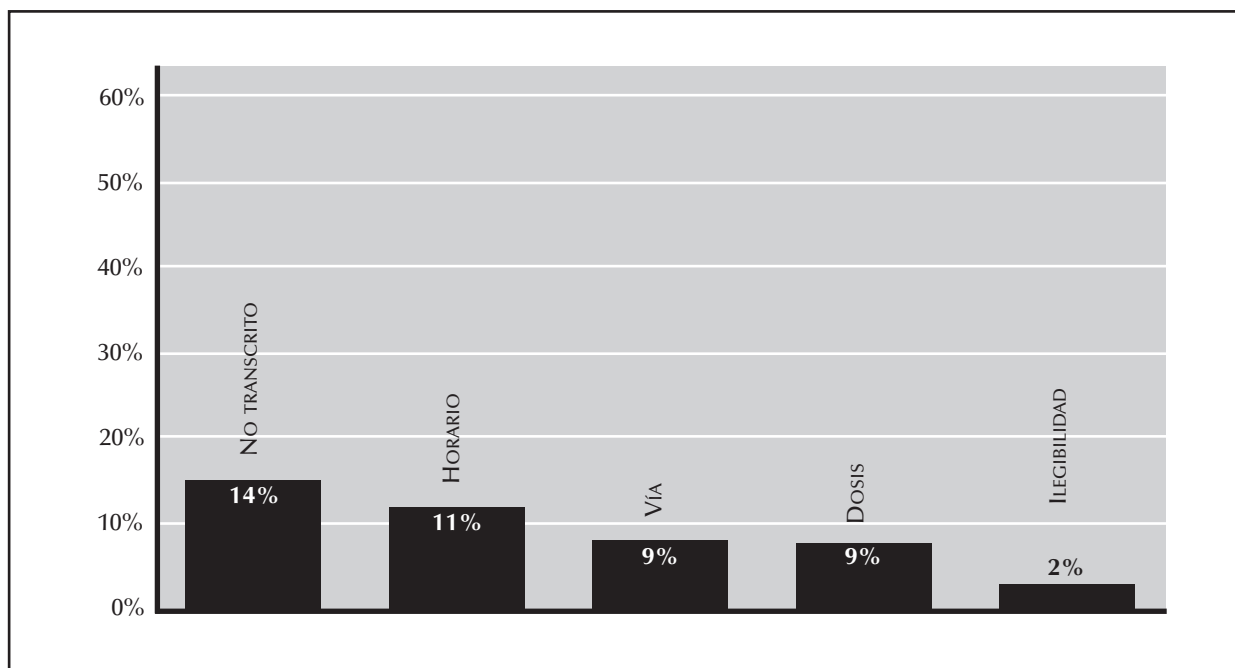
#### Discusión

Los errores de medicación se han asociado con prolongaciones de estancia e incrementos



GRAFICA 2

*Resultados de la transcripción de Enfermería. Primer corte*



**Medicamento no transcrito aunque figure en la orden médica:** Este error se produce cuando existe una orden médica que no aparece transcrita en la hoja de enfermería.

**Transcripción errónea de horario de administración:** Deberá realizarse una copia exacta de la pauta de administración escrita en las órdenes médicas, de no ser así se contabilizará como error.

**Transcripción errónea de vía:** Se refiere a errores en la reproducción en las hojas de enfermería de la vía de administración del fármaco.

**Transcripción errónea de dosis:** Se refiere a siempre que exista un error bien en las unidades o bien en las cantidades.

**Ilegibilidad:** Se considera incorrecto cuando la anotación de la enfermera es ininteligible para los dos evaluadores. Ya sea el nombre de la orden médica y/o la vía de administración y/o la dosis y/o la pauta de administración.

de costes económicos, Classen y colaboradores cuantificaron que los pacientes hospitalizados que sufrían un error de medicación tenían el doble de riesgo de muerte (5). Desde comienzos del siglo XXI la Joint Commission on Accreditation of Health- Care Organizations (JCAHO) (6) ha ido definiendo estándares para el correcto manejo de los medicamentos, con el objetivo de garantizar la seguridad del paciente. Uno de los procesos implicados en la utilización de medicamentos es el de la prescripción, para el cual define una serie de medidas, con el objetivo de que éstas se escriban claramente y se transcriban de forma exacta. Estas medidas han sido definidas como objetivos a cumplir en el año 2005 por la JCAHO (7) y son:

- Estandarizar una lista de abreviaturas, acrónimos y símbolos que no deben ser utilizados
- Identificar y revisar una lista de medicamentos cuyos nombres son similares, dando lugar a

confusiones en este sentido

–Reconfirmar la medicación en las llamadas zonas críticas (la llegada al hospital y los traslados entre unidades). Ya existen estudios que han empezado a evaluar las consecuencias clínicas de no reconfirmar la medicación (8).

Así mismo, la innovación tecnológica dirigida a la consecución de estos objetivos (prescripción informatizada) está siendo incorporada lentamente a las instituciones en función de los recursos disponibles. En tanto no se generalice este novedoso sistema, que permitirá la eliminación del proceso de transcripción y la estandarización de la prescripción en sí, disminuyendo errores, (9) se hace necesario realizar otras acciones para minimizar los posibles efectos de una errónea prescripción/ transcripción.

Dentro de los métodos que existen para detectar errores de medicación, los más utilizados son la comunicación voluntaria de errores, la monito-

TABLA 1

**Errores de Prescripción por historia**

	Primer corte	Segundo corte
Media	5.91	2.75
IC 95%	3.93-7.89	1.45-4.05
DS	2.95	2.05
P	0.007	

IC 95%: Intervalo de confianza al 95%

DS: Desviación estandar

rización de sucesos centinela y los cortes transversales de estudios de casos, ninguno de los tres son excluyentes si no complementarios (10). Como primera aproximación al problema se decidió utilizar la metodología del corte transversal, sin descartar posteriormente complementarlo con otras medidas.

Nuestro hospital cuenta con un total de 1719 camas, de las cuales 880 disponen de sistema de dispensación con dosis unitaria, de ellas 400 tienen prescripción informatizada y 480 precisan prescripción manual sólo el primer día del ingreso del paciente y en los posteriores sólo para añadir medicación. En el resto de las unidades clínicas el médico prescribe de forma tradicional en una hoja de tratamiento y la enfermera transcribe a su propia hoja de administración. Sobre este procedimiento es sobre el que la comisión de farmacia decidió actuar para evitar errores en la prescripción, siendo el origen del presente estudio.

Como se ha comentado, dentro de los errores de medicación según la clasificación de la Sociedad Americana de Farmacéuticos de Hospital (3), se encuentra el error de prescripción que se define como la selección incorrecta de un fármaco, dosis, vía, concentración, velocidad de administración, instrucciones para el uso de un fármaco y prescripciones ilegibles. En nuestro estudio no se ha valorado como error de prescripción la selección incorrecta (indicación, contraindicación, alergias conocidas, duplicidad...), a pesar de que otros estudios (11) sí lo valoran, motivo por el cual no son comparables nuestros resultados. El motivo de no incluir esta medición ha sido pos-

tergarlo a una segunda fase del trabajo, una vez cumplido el objetivo de normalizar el proceso, adiestrando al equipo médico- enfermera en la utilización de la hoja conjunta.

Las normas que se difundieron mediante el tríptico informativo y la charla educativa son las recomendaciones del National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention (12). Dentro de estas normas se considera un indicador de calidad de la prescripción a nivel general y una tendencia creciente el uso de genéricos en lugar de nombres comerciales, a pesar de que éste haya sido uno de los puntos que más dificultad ha entrañado. Las razones que se expusieron para conseguir este cambio en la prescripción pueden resumirse en:

- Creciente heterogeneidad de profesionales, lo que hace cada vez más importante un lenguaje universal
- Industria farmacéutica en constante cambio, de forma que los nombres comerciales varían y aparecen nuevos productos al mercado etc.
- Nombres comerciales se parecen más entre sí que los genéricos y por lo tanto pueden llevar a confusión.
- Políticas de fomento de uso de genéricos con el objetivo de ahorrar en gasto sanitario.

De ahí la importancia de la disminución en el uso de nombres comerciales, aunque no fuera significativa, obtenida después de la intervención educativa.

En general, algunos estudios han demostrado que más de 1 de cada 10 errores de medicación se pueden atribuir a equivocaciones por similitud en los nombres de los medicamentos, expresiones de dosis confusas y uso de abreviaturas (13). En esta misma línea en nuestro estudio, después de la intervención se disminuyeron las ambigüedades en la vía de administración y el uso de abreviaturas.

Otro elemento de reflexión ha sido considerar como error de transcripción toda desviación con respecto a la orden médica literal, a pesar de que en algunos casos realmente la mejoraban o clarificaban. El motivo de esta decisión fue ceñirse a la definición de transcripción y a que realmente la enfermería al interpretar las órdenes médicas corre el riesgo de generar un error en la medicación. Un informe del año 1997 de la American Medical Association mostró que los errores de medicación producidos como consecuencia de

una incorrecta interpretación de las prescripciones medicas fueron el segundo motivo en prevalencia y coste de las reclamaciones por mala práctica durante un periodo de 7 años (14).

En general se ha observado después de este estudio que al introducir la hoja de prescripción-administración conjunta se produjo la eliminación de errores de transcripción, así como de la media de errores de prescripción por historia clínica (ambas estadísticamente significativas), probablemente esta última, debida en parte a la sesión informativa y en parte a la hoja de prescripción conjunta. También se observó una disminución global de desviaciones con respecto a las normas internacionales de prescripción que, en el caso de ambigüedad/ ausencia de vía de administración, fue estadísticamente significativa. Por todo lo anterior, parece demostrarse la utilidad del uso de la hoja de prescripción-administración conjunta como forma de disminuir los errores de medicación. Sin embargo, es necesario realizar intervenciones de formación continuada para mantener los resultados obtenidos con respecto a las normas generales de prescripción, con el objetivo de conseguir un cambio global y mantenido, implantar ambas medidas (la formación y la hoja conjunta) en otras unidades y realizar otras intervenciones tales como la implementación de un sistema de notificación voluntaria y un estudio sobre la reconfirmación de la medicación en puntos críticos (al ingreso y en los traslados inter unidades.) Por todo esto, y aún cuando se produzca la informatización de las prescripciones en todo el hospital, creemos se hace necesario seguir trabajando en esta línea de prevención de errores y aseguramiento de la seguridad del paciente.

### Bibliografía

1. Institute of Medicine. To err is human: building a safer health system. (Medical Errors). Washington: IOM; p999
2. Rothschild JM, Federico FA, Gandhi TK, Kausal R, Williams DH, Bates DW. Analysis of medication-related malpractice claims. Arch Intern Med.2002; 162 (21): 2414-2420.
3. American Society of Hospital Pharmacist. ASHP guidelines on preventing medication errors in hospitals. Am J Hosp Pharm 1993;50:305-14.
4. Otero MJ, Martín R, Robles MD, Codina C.

TABLA 2

### Errores de transcripción por historia

	Primer corte	Segundo corte
Media	3.82	0.92
IC 95%	1.03-6.6	0.28-1.55
DS	4.14	1.0
P	0.045	

IC 95%: Intervalo de confianza al 95%

DS: Desviación estandar

Errores de medicación. En: Farmacia Hospitalaria, 3ª ed. Madrid 2002;713-47.

5. Classem DC, Pestotnik SL, Evans RS, Lloyd JF, Burke JP. Adverse drug events in hospitalized patients. JAMA 1997; 277(4):301-6
6. Rich DS. Nuevos estándares de la JCAHO en el manejo de medicamentos para 2004. Am J Health-Syst Pharm. Ed. Esp. 2004;3(6):401-10.
7. Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations. 2005 National Patient Safety Goals. Disponible en: www.jcaho.org. Fecha de consulta: 20 abril 2005.
8. Cornish PI, Knowles SR, Marchesano R, et al. Unintended medication discrepancies at the time of hospital admission. Arch Intern Med 2005; 165 (4):424-9.
9. Spencer DC, Leininger A, Daniels R, Granko RP, Coeytaux RR. Effect of a computerized prescriber order entry system on reported medication errors. Am J Health Syst Pharm 2005; 62: 416-9.
10. Otero MJ, Domínguez-Gil A. Acontecimientos adversos por medicamentos: una patología emergente. Farm Hosp 2000;24(4):258-66.
11. Lesar TS, Briceland L, Stein DS. Factors related to errors in medication prescribing. JAMA 1997; 277(4): 312-7.
12. Recommendations from the National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention. Adopted May 12, 1997.
13. Lesar TS, Briceland L, Stein DS. Factors related to errors in medication prescribing JAMA 1997;277:312-7.
14. Cabral JDY. Poor physician penmanship. JAMA 1997;278:1116-7.

# Tomografia de Emissão de Positrões

Rev. O.F.I.L. 2005, 15;3:42-44

VEIGA JMP\*, DOS SANTOS, MTC\*\*

\*Licenciado em Ciências Farmacêuticas, Licenciado em Bioquímica, Mestre em Engenharia Biomédica.  
Docente da Escola Superior de Tecnologia da Saúde do Porto

Serviço de Medicina Nuclear

\*\*Licenciada em Ciências Farmacêuticas  
Serviços Farmacêuticos

Hospitais da Universidade de Coimbra (Portugal)

## Resumo

A tomografia de emissão de positrões (PET) baseia-se na utilização de radiotraçadores marcados com isótopos emissores de positrões, possibilitando a visualização in vivo de vários processos fisiológicos ou fisiopatológicos. Deste modo, é possível monitorizar a evolução temporal da distribuição regional da concentração de um radiotraçador através da administração de um composto marcado.

Palavras chave: Tomografia de Emissão de Positrões, PET, Radiotraçador, [18F] FDG, [15O] Água, [11C] L-Metionina, [13N] Amónia, 82Rb.

---

Correspondencia:  
Jorge Manuel Pereira Veiga  
Serviço de Medicina Nuclear  
Hospitais da Universidade de Coimbra  
Coimbra (Portugal)  
E-mail: jveiga@huc.min-saude.pt

# Positrons Emission Tomography

## Summary

The positrons emission tomography (PET) use radiotracers labelled with isotopes with positrons emission facilitate the in vivo visualization of the physiological or physiopathological processes. With this, it's possible monitorizing the distribution temporal regional evolution of the radiotracer concentration through the radiolabelled compound.

*Key Words:* Positrons Emission Tomography, PET, Radiotracer, [18F] FDG, [15O] Water, [11C] L-Metionine, [13N] Ammonia, 82Rb.

## Introdução

A tomografia de emissão de positrões (PET) baseia-se na utilização de radiotraçadores marcados com isótopos emissores de positrões, possibilitando a visualização in vivo de vários processos fisiológicos ou fisiopatológicos. Deste modo, é possível monitorizar a evolução temporal da distribuição regional da concentração de um radiotraçador através da administração de um composto marcado.

## Objectivo

A fim de otimizar a sua aplicação in vivo um radiofármaco PET deve apresentar as características ideais, tais como: fácil penetração tecidual; baixa absorção inespecífica; elevada afinidade e dissociação suficientemente lenta do alvo, após eliminação da actividade não específica, presente no espaço vascular; metabolização escassa ou nula de modo a facilitar o modelo matemático vigente.

## Material e métodos

A PET permite estudar, visualizar e quantificar múltiplos processos bioquímicos e fisiológicos, tais como, o metabolismo energético, a taxa de síntese proteica, a taxa de consumo de

oxigénio, a proliferação celular, a actividade enzimática, o metabolismo b-oxidativo, o pH intracelular, o fluxo sanguíneo, a transmissão e inclusão da expressão genética e sua regulação, entre outros. Através da PET é também possível analisar a densidade de receptores de uma zona concreta, a cinética da ligação receptor-ligando ou enzima-substrato, a afinidade de um composto para um determinado receptor ou o efeito de um fármaco em qualquer um dos processos fisiológicos atrás referidos.

## Resultados

Apesar da enorme diversidade de radiotraçadores, estes poder-se-ão classificar em três grandes grupos: substratos de vias metabólicas; ligandos que interactivam selectivamente num processo de neurotransmissão e radiofármacos para avaliar o fluxo sanguíneo regional.

O FDG, [18F] 2-fluoro-2-deoxi-D-glucose, corresponde ao traçador PET mais usado e mais conhecido. Desde a introdução deste radiofármaco em 1976, as pesquisas continuam na procura de novas aplicações clínicas. A captação do ião fluoreto proporciona a determinação do índice do metabolismo ósseo, e tem já uma longa história no estudo

do Sistema Esquelético, na investigação de doenças focais ósseas, como tumores ou infecções.

O radiotraçador [15O] Água é um traçador que difunde livremente pelo organismo, apresentando uma taxa de extracção de aproximadamente 100%. É usado para avaliar a perfusão através dos princípios estabelecidos por Kety e Schmidt (1948), sendo principalmente usado para estudos de perfusão cerebral, em particular nos de activação cerebral, onde a sua curta semi-vida efectiva permite vários estudos sucessivos, sendo contudo, também utilizado para examinar a perfusão do miocárdio e perfusão.

O radiotraçador [11C] L-Metionina é preferencialmente acumulado nos tecidos tumorais, devido ao aumento no transporte de aminoácidos e incorporação dos mesmos em fragmentos proteicos, embora ainda não seja perfeitamente evidenciado o seu mecanismo. Pode ser usado para determinar a extensão neoplásica, e em alguns casos, determinar a taxa de proliferação tumoral.

O radiotraçador [13N] Amónia é rapidamente captado pelo miocárdio, com uma taxa de extracção de 70% (decrecendo para aproximadamente 35% em altos fluxos coronários), e é retido na reacção ácido glutâmico – glutamato. Sugere-se a hipótese de que o grau em que a amónia é retida, depende da extensão do estado metabólico do miocárdio, contudo, devido à sua facilidade de uso e sua alta qualidade de imagem, o [13N] Amónia é o traçador padrão para estudos PET de perfusão do miocárdio.

O isótopo  $^{82}\text{Rb}$  é utilizado para medir a

perfusão do miocárdio. O  $^{82}\text{Rb}$ , é um análogo do potássio, e a sua cinética é similar à do  $^{201}\text{Tl}$ . O Rubídio é rapidamente extraído pelo miocárdio com uma taxa de extracção de 50-60% que decai para 25-30% em altos fluxos.

## Conclusão

Através da recolha da informação tomográfica utilizando um equipamento PET dedicado ou uma gama câmara de coincidência, é possível obter informação funcional, com o objectivo de diferenciar condições benignas e malignas. A PET através da selecção do radiotraçador mais eficaz é recomendada para a detecção e localização de tumores primários de origem desconhecida, diferenciação de alterações recorrentes de pós-cirurgias e monitorização da resposta à terapia. As suas principais aplicações incluem: carcinoma do pulmão; carcinoma colorectal; linfoma; melanoma e carcinoma da cabeça e pescoço.

## Bibliografia

1. www.radionuclides & radiopharmaceuticals – Positron Emission Tomography, Mhtl
2. Abdel-Dayem Hussein, et al. Multifunctional Gamma Camera Coincidence Imaging. Nuclear Medicine Annual 2000.
3. Ell, P et al. Nuclear Medicine in Clinical diagnosis and Treatment: 1548.
4. Ronald Nutt. The History of Positron Emission Tomography. Molecular Imaging and Biology. 2002; 4(1):11-26.
5. Halama et al. Nuclear Medicine, vol. 2. Mosby: 279-282.

# Raioimunoterapia por radionúclidos

Rev. O.F.I.L. 2005, 15;3:45-48

VEIGA JMP

Licenciado em Ciências Farmacêuticas, Licenciado em Bioquímica, Mestre em Engenharia Biomédica.  
Universidade de Coimbra  
Docente da Escola Superior de Tecnologia da Saúde do Porto

Serviço de Medicina Nuclear dos Hospitais da Universidade de Coimbra (Portugal)

## Resumo

As características dos radiofármacos como estrutura química, física e propriedades químicas, tais como lipofilicidade e peso molecular são factores que determinam o sucesso da radioimunoterapia.

A utilidade clínica de um dado radiofármaco, como agente de radioimunoterapia ou terapêutico depende inicialmente da sua distribuição selectiva in vivo.

Palavras chave: **Biodistribuição, Propriedades Físico-Químicas, Radiofármaco, Radioimunoterapia, Radionúclido.**

---

Correspondencia:  
Jorge Manuel Pereira Veiga  
Serviço de Medicina Nuclear  
Hospitais da Universidade de Coimbra  
Coimbra (Portugal)  
E-mail: jveiga@huc.min-saude.pt



# Radioimmunotherapy by Radionuclides

## Summary

Characteristics of radiopharmaceuticals as chemical structure, physical and chemical properties e.g., lipophilicity and charge, are factors that total or partially determine the radioimmunotherapy success.

The clinical usefulness of a given radiopharmaceutical, as radioimmunotherapy agent or a therapeutic agent depends of its firstly in vivo management.

**Key Words:** Biodistribution, Physical-Chemical Properties, Radioimmunotherapy, Radionuclide, Radiopharmaceutical.

## Introdução

A radiação proveniente da desintegração dos radionúclidos é muito utilizada em Ciências da Saúde com a finalidade de diagnóstico e terapia de doenças, assim como no desenvolvimento de modelos experimentais em pesquisa.

Os isótopos radioactivos podem ser artificiais e naturais. Os naturais existem na natureza sem a intervenção directa do ser humano, enquanto que os artificiais são apresentados como radionúclidos produzidos em reactores nucleares ou em aceleradores de partículas.

Os radionúclidos podem ser utilizados como fontes seladas ou não seladas. Nas primeiras, o isótopo radioactivo está contido num recipiente fechado e existe contacto com o organismo a ser irradiado, não havendo possibilidade, em condições normais, de contaminação radioactiva. Estas fontes são utilizadas em Radioterapia através da teleterapia, quando a fonte está a uma determinada distância do alvo a ser irradiado, e da braquiterapia, quando existe um contacto íntimo entre o recipiente que contém a fonte e o organismo a ser

irradiado. As fontes não seladas são usadas no diagnóstico e terapia, ocorrendo contacto total do radionúclido com as estruturas biológicas, que passam a conter a amostra radioactiva. O uso destas fontes está restrito aos laboratórios dos Serviços de Medicina Nuclear, no qual os profissionais envolvidos possuem experiência e qualificação para a sua manipulação.

A radioimunoterapia combina um composto de aplicação bioquímica contendo material radioactivo destinado a atingir especificamente e destruir as células tumorais, devendo poupar as células normais saudáveis dos efeitos da radiação. O isótopo radioactivo Ítrio-90 é especialmente eficiente na radioimunoterapia de cancro. A radioimunoterapia envolve a ligação de determinados isótopos, como o Ítrio-90 às superfícies de anticorpos específicos que, então, transportam o material radioactivo para a superfície da célula cancerígena. A emissão de partículas  $\beta$  altamente energéticas e a sua semi-vida física relativamente curta são propriedades bastante desejáveis para o tratamento de formas avançadas de cancro sendo administrada uma elevada dose de radiação durante um curto período de tempo.



## Objectivo

De acordo com o procedimento, a selecção do isótopo radioactivo depende das suas características físicas, como o tipo de emissão radioactiva, a semi-vida física e a energia da radiação emitida. Estes radionúclidos estão de um modo geral ligados a uma estrutura mais complexa, molecular ou celular, sendo o conjunto denominado de radiofármaco.

Os radionúclidos utilizados no tratamento em Medicina Nuclear deverão ser preferencialmente emissores de radiação  $\beta$  negativa, uma vez que a transferência linear de energia (LET) dessas radiações é bastante elevada.

## Material e métodos

Há vários factores tecidulares que afectam a captação dos radiofármacos nos tecidos considerados não normais, particularmente tumores malignos, tais como, alterações na perfusão sanguínea, aumento do espaço extravascular e mudanças na pressão intersticial e na permeabilidade. Um tumor maligno é perfundido pelos vasos sanguíneos do tecido no qual está localizado. À medida que o tumor cresce é exercida uma pressão crescente nestes vasos, o que leva a alterações dramáticas na perfusão sanguínea. O fluxo sanguíneo diminui exponencialmente em relação à massa do tumor. Além disso, a estase vascular leva a trombose e oclusão. As células tumorais tornam-se hipóxicas e deficientes em nutrientes e eventualmente morrem, dando origem a regiões de necrose local.

Uma redução no fluxo sanguíneo pode diminuir a eficácia do tratamento com radionúclidos, nomeadamente, é fornecida uma menor quantidade de radiofármacos às células viáveis, a integridade funcional das células tumorais diminui de tal modo que as necessidades de substratos metabólicos são diminuídas e o estado hipóxico das células reduz a sensibilidade do tecido aos efeitos da radiação.

A dose de radiação absorvida pelos tecidos submetidos a terapia com radionúclidos depende da quantidade de radiofármaco captado numa região celular e da subsequente retenção do radiofármaco nessa região.

Quando se planeia uma terapia com radionúclidos a semi-vida física do radionúclido deve ser escolhida, se possível, para coincidir com a semi-vida biológica do radiofármaco no tecido submetido a tratamento. De um modo geral, uma semi-vida física curta não irá apresentar vantagens no que respeita ao tempo de residência no tecido, enquanto que uma semi-vida longa origina doses excessivas desnecessárias aos tecidos normais. A captação que não é homogénea devido a um fluxo sanguíneo debilitado ou a uma retenção do radiofármaco não uniforme, reduz as doses absorvidas locais quando é usada um tipo de radiação de baixa penetração. Nenhum radiofármaco é totalmente selectivo, em que outros tecidos vão competir pela sua captação, reduzindo a concentração final no local do tratamento. As intervenções farmacológicas podem aumentar a captação alterando a biocinética do radiofármaco a favor do tecido em tratamento.

## Resultados

Há vários factores que influenciam a escolha do radiotraçador como agente terapêutico. As considerações básicas na escolha de um radionúclido com a finalidade terapêutica devem respeitar as propriedades físicas do radionúclido (semi-vida física e tipo, energia e abundância de emissões), propriedades químicas necessárias para a localização e retenção no tumor (estabilidade, actividade específica, pH), e métodos de produção, que afectam tanto a disponibilidade como o custo do radiofármaco.

Os tipos de decaimento dos radionúclidos com um maior potencial para este tipo de terapia são os que resultam na emissão de partículas  $\beta$ , electrões Auger e partículas  $\alpha$ , com pouca ou nenhuma radiação  $\gamma$  a acompanhar. Os emissores  $\beta$ , como é o caso do Fósforo-32 e do Ítrio-90, podem ser considerados ideais pois libertam uma dose de energia elevada, poupando no entanto os tecidos a maiores distâncias. Aqueles que além da emissão  $\beta$  também possuem emissão  $\gamma$  (ex: Iodo-131, Rénio-186) têm a vantagem de se poder realizar contagens externas e técnicas de imagem para avaliar a captação e a distribuição do agente terapêutico. No entanto, esta radiação

$\gamma$  provoca uma dose de exposição aumentada nos tecidos normais.

### Conclusão

Idealmente, os nuclídeos estáveis através dos quais os radionúclidos são produzidos devem ser fácil e economicamente disponíveis. O radionúclido deve ser fácil e eficientemente produzido tanto em ciclotrão como em reactor e a sua semi-vida física deve ser suficiente para permitir o transporte e o manuseamento desde o ponto de produção até ao local de administração, sem que tenha ocorrido um decaimento excessivo. A preparação requerida no local de administração deve ser rápida e simples e as impurezas produzidas como consequência da preparação devem ser mínimas. A maioria dos radionúclidos usados para a sinovectomia por radiação apresentam uma semi-vida de dois dias ou mais, fazendo com que o transporte desde o reactor até ao local da administração seja possível.

Para que os tecidos cancerígenos no interior do organismo sejam alvo de tal dose de radiação, o Ítrio-90 é quimicamente ligado a anticorpos monoclonais e péptidos que são injectados no paciente de modo a procurar e ligar-se selectivamente às células cancerígenas. Estas proteínas radiomarcadas são frequentemente referidas como “balas inteligentes” uma vez que libertam uma grande dose de radiação às células cancerígenas, enquanto que a dose é mínima perto dos tecidos normais.

### Bibliografia

1. Murray, I. P. C.; Ell, P. J. – Nuclear Medicine in Clinical Diagnosis and Treatment – 2nd ed, Churchill Livingstone, 1998; pp. 1039, 1040, 1043, 1048, 1118, 1293-1298.
2. [www.bionuclear.ufrgs.br/tecne.html](http://www.bionuclear.ufrgs.br/tecne.html)
3. [www.wired.com/news/technology/0,1282,5645,00.html](http://www.wired.com/news/technology/0,1282,5645,00.html)
4. <http://lifesciences.perkinelmer.com/downloads/H78368.pdf>

# Actividades integradoras en la licenciatura en Ciencias Farmacéuticas

Rev. O.F.I.L. 2005, 15;3:49-54

GRA RIOS G\*, FERNÁNDEZ MONAGAS SA\*, POLO VEGA JC\*\*, MARCHANTE CASTELLANOS P\*  
LEÓN ÁLVAREZ JL\*, MERCHÁN GONZÁLEZ F\*\*\*

\*Profesor Auxiliar

\*\* Profesor Asistente

\*\*\* Profesor Titular

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

## Resumen

Los dos primeros años de la Licenciatura en Ciencias Farmacéuticas de la Universidad de La Habana se caracterizan porque aproximadamente el 85% de las asignaturas que el estudiante recibe son de formación básica. Ha sido una deficiencia en estos primeros años la no realización de actividades interdisciplinarias en las que participen si no todas, al menos el mayor número de disciplinas que se imparten en ellos.

Con el objetivo de lograr que el estudiante integre los contenidos de varias asignaturas cursadas en los dos primeros años de la carrera, se realizaron dos actividades interdisciplinarias las que se desarrollaron exitosamente y fueron bien acogidas por parte de los estudiantes.

*Palabras clave:* Actividades interdisciplinarias, licenciatura en Ciencias Farmacéuticas.

## *Integrative activities in the pharmaceutical science studies*

### *Summary*

The first two years of the Pharmaceutical Science studies of the University of Havana are characterized because approximately 85% of the subjects that the student receives are of basic formation. It has been a deficiency in these first years the not realization of interdisciplinary activities in which they participate if not all, at least the biggest number of disciplines that are imparted to them.

With the objective of achieving the student to integrate the contents of several subjects studied in the first two years of the career, two interdisciplinary activities were carried out and both were developed successfully and also were very welcomed on the part of the students.

*Key words:* Interdisciplinary activities, Pharmaceutical Science studies.

### **Introducción**

En la Ciencia, actualmente, la solución de problemas se aborda relacionando e integrando los conocimientos de diferentes ramas y disciplinas, por lo que la Educación Superior, debe preparar profesionales capaces de enfrentarse a ellos. Para lograrlo se hace necesario alcanzar, en cada año de una carrera universitaria, un nivel adecuado de integración de los conocimientos y habilidades desarrolladas por el estudiante, siendo una de las vías para ello la integración de contenidos entre las diferentes asignaturas que se imparten en un mismo año (integración horizontal), y entre asignaturas correspondientes a diferentes años (integración vertical).

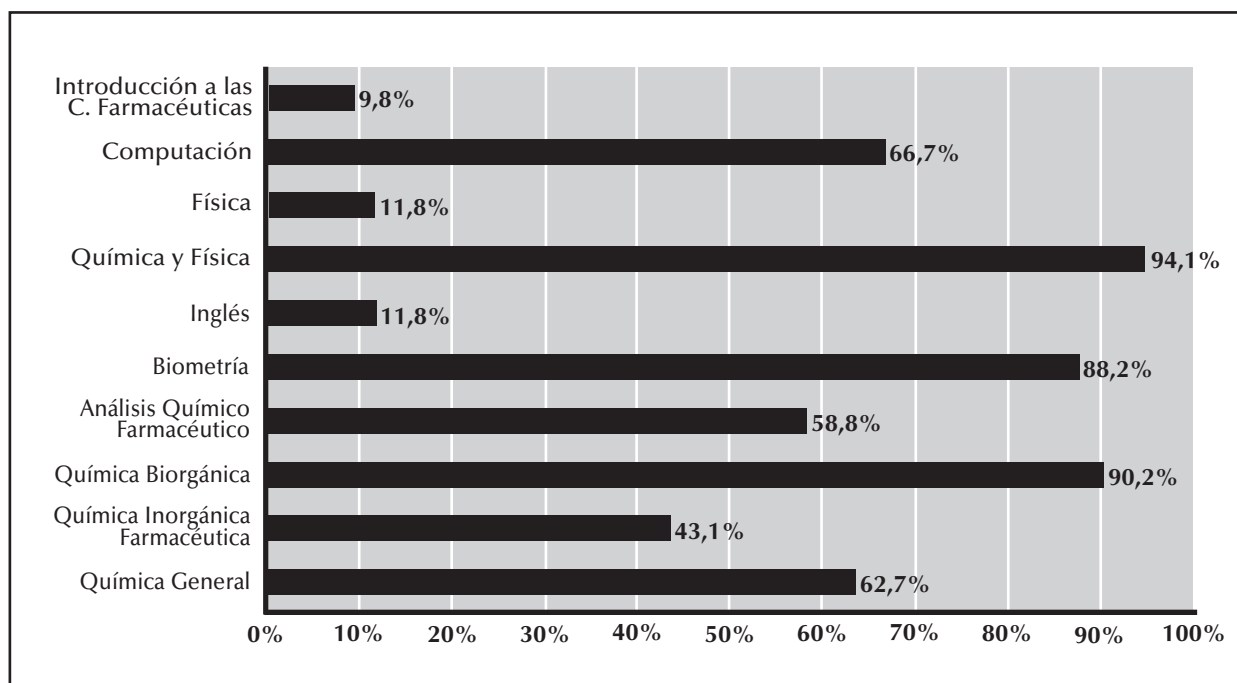
Según J. Núñez: "...La interdisciplinariedad es, ..., cooperación orgánica entre miembros

de un equipo, lógica específica de descubrimiento, demostración y aplicación; barreras que se suprimen, comunicación entre diferentes campos del conocimiento, fecundación mutua de prácticas y saberes. Todo ello con el objetivo de revelar nuevos tipos de investigación, incluso nuevos objetos de estudio, desencadenar nuevas ideas, ensanchar visiones y lenguajes, impulsar la imaginación, incentivar el espíritu crítico y el debate científico, ampliar el espectro de los posibles "usuarios" del saber y propiciar el intercambio de información" (1).

De ahí la importancia de formar profesionales capaces de pensar de forma independiente, dueños de un sólido criterio científico y aportar así en su trabajo, aplicaciones o explicaciones en un marco interdisciplinario.

Sin embargo, uno de las deficiencias actua-

FIGURA 1

*Asignaturas en las que el alumno se apoyó durante su preparación*

les de los planes de estudio es, en muchos casos, que en los primeros años el estudiante recibe fundamentalmente asignaturas básicas que no le permiten una aproximación regular al campo de la práctica profesional; ésta aparece por lo general al final de las carreras. (2)

Los dos primeros años de la Licenciatura en Ciencias Farmacéuticas de la Universidad de La Habana se caracterizan porque aproximadamente el 85% de las asignaturas que el estudiante recibe son de formación básica. Ha sido una deficiencia en estos primeros años la ausencia de actividades interdisciplinarias en las que participen si no todas, al menos el mayor número de disciplinas que se imparten en ellos y que este tipo de actividad le permita al estudiante acercarse al campo de la práctica profesional.

Con el objetivo de lograr que el estudiante integre los contenidos de varias asignaturas cursadas en los dos primeros años de la carrera se realizaron, a partir del curso 2001-2002, experiencias integradoras que consistieron en un seminario y un curso práctico de laborato-

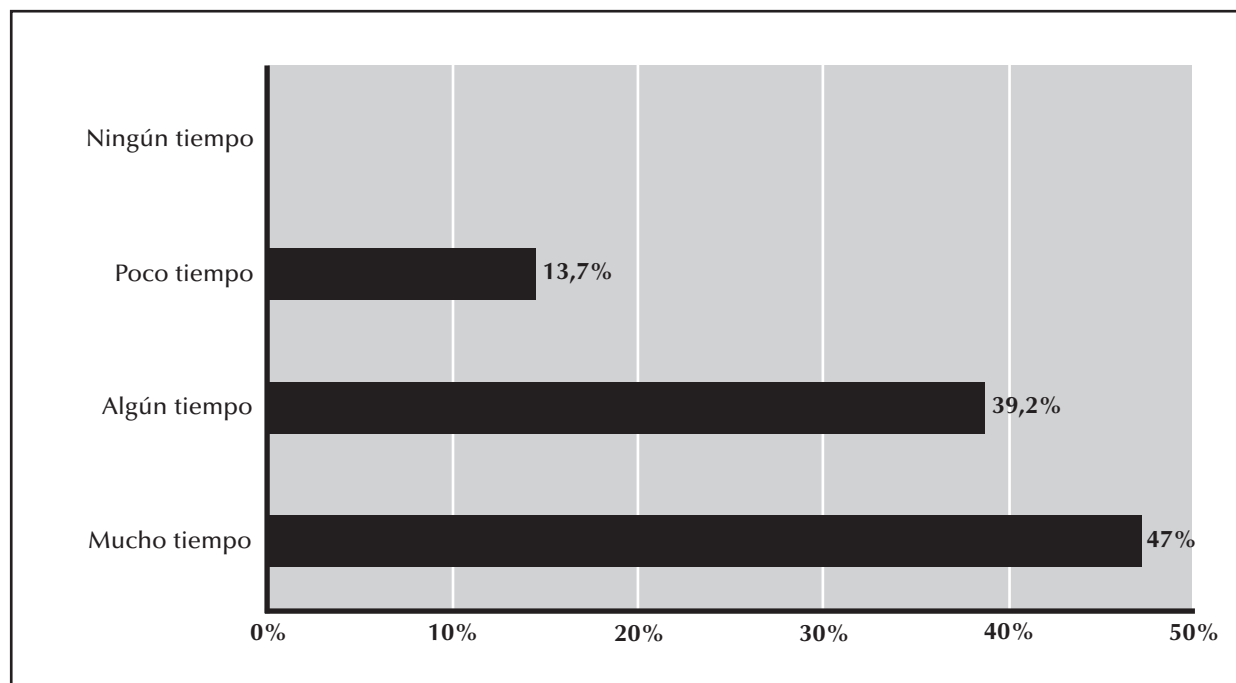
rio en los que se integraron los conocimientos teóricos y prácticos de las asignaturas: Química Biorgánica I y II, Química Física I y II, Análisis Químico Farmacéutico y Análisis Instrumental Farmacéutico, Idioma Inglés I, II y III, Computación y Biometría.

### Desarrollo

Las prácticas de laboratorio interdisciplinarias se realizaron en el primer semestre del segundo año. Para el desarrollo de las mismas se planificaron 5 sesiones de trabajo en el laboratorio y una sesión final de evaluación. Los estudiantes recibieron indicaciones generales y debían, para poder realizar la práctica, revisar los aspectos teóricos estudiados en las asignaturas de Química Biorgánica I, Química Física I y Análisis Químico Farmacéutico así como aplicar los conocimientos adquiridos en asignaturas de primer año como Computación, Biometría e Inglés I y II entre otras. En el curso práctico el estudiante debía realizar las siguientes experiencias:

FIGURA 2

*Tiempo dedicado al trabajo independiente relacionado con el curso práctico de laboratorio*



- Extracción de un compuesto orgánico sólido y purificación posterior por recristalización.
- Purificación del sólido extraído por sublimación y determinación del punto de fusión del compuesto utilizando el equipo Thiele y un equipo digital.
- Determinación de la constante de reparto del sólido extraído.
- Separación de dos disolventes miscibles entre ellos mediante destilación simple y fraccionada.
- Determinación de la constante ebulloscópica de uno de los disolventes mediante un micro y un macro método.

Considerando por ejemplo la práctica de la determinación de la constante de reparto del compuesto sólido extraído el estudiante debía tener presentes entre otros, los siguientes aspectos teóricos:

–Influencia de la estructura químicas sobre

la solubilidad de los compuestos orgánicos en los diferentes disolventes. (Química Biorgánica I)

–Estudio de un sistema ternario en equilibrio, aplicación de la ley de reparto. (Química Física I)

–Volumetría de neutralización acuosa. (Análisis Químico Farmacéutico)

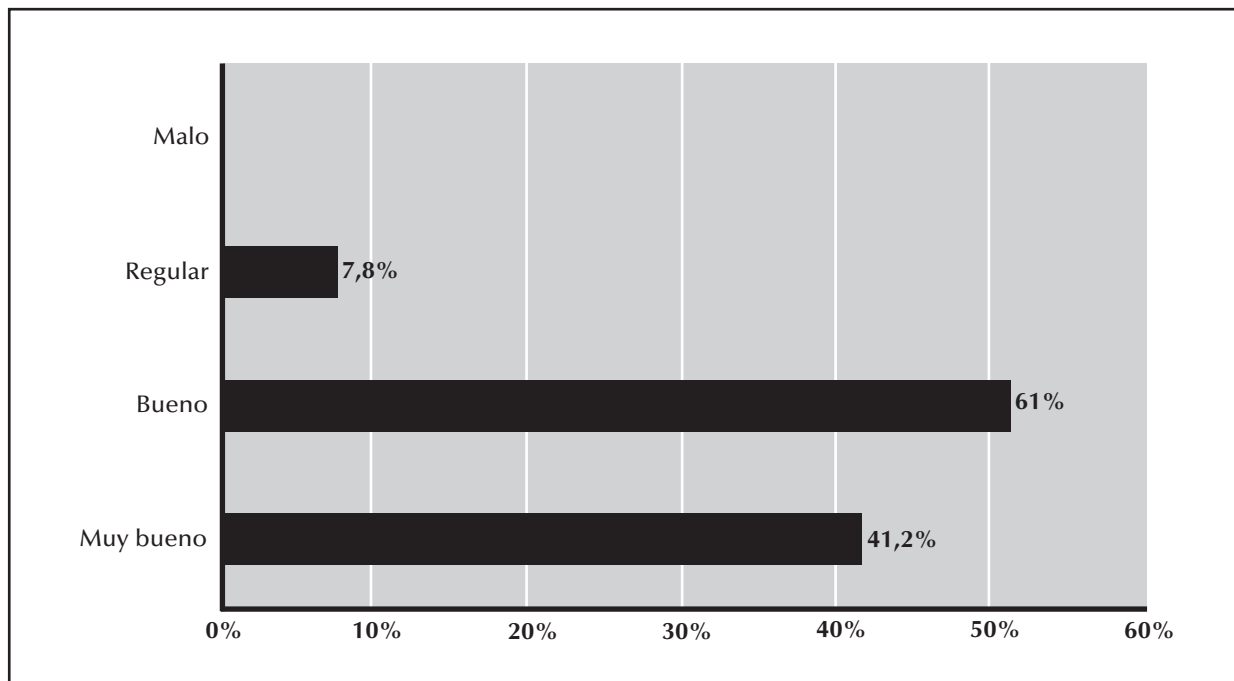
–Determinación del coeficiente de reparto mediante análisis de regresión lineal. (Biometría)

–Utilización de un software estadístico para el procesamiento de los datos. (Computación)

–Utilización de bibliografía en idioma inglés. (Inglés I y II)

Al inicio del curso práctico el estudiante recibe las orientaciones generales necesarias que le permitan su preparación para realizar este tipo de actividad. Es responsabilidad de

FIGURA 3  
*Calificación del sistema de evaluación del curso*



ellos impartir el teórico-práctico al inicio de cada práctica de laboratorio.

En la actividad final del laboratorio el estudiante selecciona una práctica al azar, realiza el montaje de los equipos, explica cómo operarlos, expone sus resultados en esa práctica y contesta a las preguntas que le hace un tribunal.

En el segundo semestre la actividad integradora consiste en un seminario. Para el mismo el alumno recibe un artículo científico sobre un estudio de degradación de un medicamento y realiza el análisis de los mecanismos de degradación del fármaco, de la influencia de la estructura química sobre la facilidad de degradación, los resultados del estudio cinético de la misma, así como de los métodos de análisis empleados para seguir el estudio. Posteriormente los alumnos agrupados en equipos de 2 ó 3 deben exponer el trabajo realizado.

Este trabajo requirió por parte de los estu-

diantes la selección de conceptos esenciales de las diferentes asignaturas y la interrelación de ellos para poder explicar el artículo en cuestión.

La evaluación del seminario toma en cuenta la exposición realizada por el equipo y las respuestas dadas a las preguntas formuladas por un tribunal.

En esta actividad se integran objetivos como:

- Relacionar los cambios estructurales y las propiedades químico-físicas de las sustancias con la finalidad posterior de su uso en el diseño de medicamentos.
- Aplicar métodos químicos y químico-físicos de análisis para arribar a resultados confiables que permitan interpretar los fenómenos estudiados.
- Interpretar literatura científica relacionada con la profesión, en lengua inglesa.
- Elaborar informes científico-técnicos y



exponer y defender los trabajos realizados.

Los resultados de esta experiencia metodológica fueron evaluados de muy satisfactorios a través del análisis de los resultados docentes y un cuestionario aplicado a los estudiantes participantes en la misma, por lo que se ha seguido trabajando en el perfeccionamiento continuo de la misma.

El criterio recogido con relación a la preparación de las actividades muestra que les fue necesario el empleo de los aspectos estudiados en más de una asignatura (figura 1).

Al preguntar a los estudiantes sobre el tiempo dedicado al trabajo independiente para su autopreparación, el 53 % manifestó que solo dedicó poco o algún tiempo, pues las restantes actividades docentes desarrolladas paralelamente, no permitían una mayor dedicación, sobre todo en el primer semestre (figura 2). Debe señalarse que el primer semestre de segundo año se caracteriza por el número de asignaturas, más del 50% de ellas con prácticas de laboratorio. Este tipo de actividad interdisciplinaria, en la medida que se vaya perfeccionando, contribuirá también a una mejor planificación de las actividades del año.

En cuanto al sistema de evaluación empleado, el 92 % de los estudiantes consideró que había sido bueno o muy bueno (figura 3).

Ambas actividades se orientaron con el objetivo de desarrollar en los estudiantes habilidades a partir de los conocimientos adquiridos en las diferentes asignaturas, la capacidad de aprender a recoger información, organizarla y analizarla y no sólo memorizarla y los resultados alcanzados fueron satisfactorios.

### Conclusiones

Las actividades integradoras diseñadas para ambos semestres del segundo año de la Licenciatura en Ciencias Farmacéuticas, que consis-

tieron en prácticas de laboratorio en el primer semestre y un seminario al final del segundo semestre, fueron desarrolladas exitosamente. Además de lograr el objetivo integrador para el cual fueron concebidas, contaron con la aceptación de los estudiantes, los cuales en su gran mayoría consideraron lo siguiente:

- Les permitió apreciar la necesidad de aplicar de manera integrada, los contenidos de cada asignatura al enfrentar un problema científico, tanto de tipo teórico como práctico.
- Debieron dedicar un mayor tiempo al trabajo independiente.
- Pudieron realizar satisfactoriamente las actividades evaluativas correspondientes.

Por otra parte, el diseño y organización de tales actividades permitió desarrollar un mayor espíritu integrador por parte de los profesores de todas las asignaturas involucradas, lo que contribuyó a dar una mayor coherencia a la docencia impartida en el año.

Los resultados obtenidos con estas experiencias metodológicas permiten considerar que resultan muy beneficiosas para la formación de los estudiantes del segundo año de la Licenciatura en Ciencias Farmacéuticas, por lo que deben continuar realizándose y perfeccionándose.

### Bibliografía

1. Núñez JJ. "Ciencia, Tecnología y Sociedad" en "Problemas Sociales de la Ciencia y la Tecnología". Colectivo de autores. Grupo de Estudios Sociales de la Ciencia y la Tecnología. La Habana, 1994.
2. Vain PD. La evaluación de la docencia universitaria: Un problema complejo. Universidad Nacional de las Misiones, octubre 1998. Disponible en: <http://www.coneau.edu.ar/VAIN.pdf> Consultado: 08/01/05.

# Herramienta para el estudio de la prescripción inducida en Atención Primaria

Rev. O.F.I.L. 2005, 15;3:55-61

RAMOS GUERRERO RM\*, LÓPEZ PALOMINO J\*, MÁRQUEZ FERRANDO M\*\*, DÁVILA GUERRERO J\*\*\*

\*Doctor en Farmacia. Especialista en Farmacia Hospitalaria. Servicio de Farmacia

\*\* Especialista en Farmacia Hospitalaria. Servicio de Farmacia

\*\*\* Doctor en Medicina. Especialista en Medicina Preventiva y Salud Pública.

Unidad de Prevención de Riesgos Laborales

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

## Resumen

El objetivo del trabajo es buscar una herramienta para detectar si existe prescripción inducida en las Áreas Hospitalarias del Distrito Bahía de Cádiz-La Janda para los principios activos Montelukast y Tiotropio por sus Hospitales de referencia.

Se seleccionaron dos de los fármacos que más contribuyen al gasto del Distrito: Montelukast y Tiotropio. De la aplicación informática Microstrategy®, se obtuvieron sus datos de consumo del periodo Marzo 2003- Marzo 2005 en las dos Áreas Hospitalarias que forman el Distrito y de sus Hospitales de referencia. Se hace un análisis de correlación bivarriante para determinar si las dos variables (nºDDD de un fármaco en un Área y su Hospital) están relacionadas linealmente según el coeficiente de Pearson y con significación. Si existe correlación se estudia por el modelo de regresión lineal la ecuación que relaciona las variables. Para el análisis estadístico se utilizó el programa SPSS v.11.

Existe correlación lineal en la prescripción de Montelukast entre las Áreas y sus Hospitales.

-A1:  $DDD\ Montelukast\ A1 = 6936,91 + 8,26 * DDD\ Montelukast\ H1$ ,  $r^2 > 0,514$ ,  $p < 0,00001$ ; la prescripción del H1 explica el 51 % de la del A1.

- A2:  $DDD\ Montelukast\ A2 = 5944,86 + 22,8 * DDD\ Montelukast\ H2$ ,  $r^2 > 0,32$ ,  $p < 0,003$ ; la prescripción del H2 explica el 32 % de la del A2

No existe correlación lineal entre la prescripción de Tiotropio de cada Área y el de su Hospital de referencia.

La conclusiones son:

- El análisis de correlación lineal entre la prescripción de primaria y especializada es una herramienta para una aproximación del análisis de la prescripción inducida. En el caso de existir correlación permite predecir el impacto de la prescripción de especializada sobre primaria.
- Parte de la prescripción de Montelukast en primaria está inducida por especializada, por lo que habría que actuar en ambos niveles.
- La prescripción de Tiotropio, en principio, se debe fundamentalmente a los facultativos de primaria y la actuación debería centrarse en ellos.

*Palabras clave:* Prescripción inducida, Montelukast, Tiotropio, uso racional del medicamento.

## ***Tool for study of induced prescription in Primary Care***

### ***Summary***

To look for a tool to detect if a induced prescription by his reference Hospitals (H1, H2) for the active principles Montelukast and Tiotropio in the District Bahía de Cádiz-La Janda Hospital Areas (A1, A2).

We selected two of the medicaments that more contribute to the cost of the District: Montelukast and Tiotropio. Consumption Data of the period March 2003-March 2005 of the District and its reference Hospitals was obtained from the informatised data base called Microstrategy®. An analysis of bivariate correlation is done to determine if both variables (n°DDD of a medicament in an Area and in its Hospital) are linearly related according to Pearson's coefficient and are with significant. If this correlation exists, the equation that relates the variables will be studied using a linear regression model. The program SPSS v.11 was used for the statistical analysis.

A linear correlation does not exists between Montelukast's prescriptio of the Primary Care and its Hospitals.

-A1:  $DDD\ Montelukast\ A1 = 6936,91 + 8,26 * DDD\ Montelukast\ H1$ ,  $r^2 > 0,514$ ,  $p < 0,00001$ ; the prescription of the H1 explains the 51 % of that of the A1.

-A2:  $DDD\ Montelukast\ A2 = 5944,86 + 22,8 * DDD\ Montelukast\ H2$ ,  $r^2 > 0,32$ ,  $p < 0,003$ ; the prescription of the H2 explains the 32% of that of the A2.

A linear correlation does not exist between Tiotropio's prescription of every Area and that of its reference Hospital.

Conclusions:

-The analysis of the linear correlation between the prescription of primary and of specialized is a tool for an approximation of the analysis of the induced prescription. If a correlation exists it allows us to predict the impact of specialized prescription on primary prescription.

-Part of Montelukast's prescription in primary care is induced for specialized. therefore it would be necessary to act in both levels.

-It seem that Tiotropio's prescription fundamentally produced by the family doctor, thus the performance should focus on them.

*Key words:* induced prescription, Montelukast, Tiotropio, rational use of medicine.

## Introducción

El gasto farmacéutico para la sanidad pública española es fuente de preocupación debido a su fuerte crecimiento en los últimos años (1). Si se mantiene este aumento, la sostenibilidad del sistema se verá fuertemente comprometida a corto plazo.

Para abordar su contención, se han implantado diversas políticas. Algunas no han dado el fruto esperado (precios de referencia, convenios con los Colegios Farmacéuticos, potenciación de genéricos, recorte de márgenes para laboratorios, mayoristas y oficinas de farmacia, etc.). Otras, como ocurre en la comunidad autónoma andaluza, sí están consiguiendo su objetivo (prescripción por principio activo-precios máximos e indicadores de calidad de prescripción basados en guías farmacoterapéuticas fundamentadas en la mejor evidencia clínica).

Es preciso incidir en el hecho de que para alcanzar cualquier resultado es preciso contar con el esfuerzo de todos los profesionales implicados: el de los médicos para adaptarse a las nuevas formas de trabajo y el tesón del grupo de farmacéuticos encargados de difundir y asesorar en todo lo concerniente al Uso Racional del Medicamento.

Los farmacéuticos tienen que desarrollar su labor en dos frentes: en los hospitales y en atención primaria (AP). La prescripción en el ámbito de la atención especializada tiene gran repercusión en AP ya que, en muchos casos, el tratamiento que inicia el especialista, se continúa durante un largo periodo de tiempo bajo la supervisión del médico de familia (2). Este es el caso de fármacos como los antihipertensivos, los broncodilatadores, los que actúan sobre el sistema nervioso central...

A la hora de evaluar la calidad de prescripción de un facultativo de AP para poder identificar posibles áreas o puntos de mejora, es preciso tener muy presente que el resultado de su prescripción no sólo se debe a su actividad profesional, sino a la denominada prescripción inducida (PI). Ésta hace referencia a la prescripción llevada a cabo por el facultativo de AP cuyo origen se encuentra en otro facultativo ya sea de especializada, de consulta privada, o por el propio paciente, sin que el

médico de AP haya llevado a cabo el planteamiento diagnóstico-terapéutico o incluso no lo comparta.

En estos casos, el médico de AP transcribe dicha prescripción resultado de la presión a la que se ve sometido tanto por el paciente como por los otros niveles asistenciales. Así, en un estudio llevado a cabo en Madrid y Barcelona se constató que aproximadamente el 40-50% de la PI tenía su origen en los facultativos de Hospital, el 20-30% en los especialistas de los centros periféricos de especialidades, el 20% procedía de médicos privados y el 5% causada por la automedicación (3).

Existen diversas investigaciones en torno a la PI y aunque todas concluyen en la relevancia cuali y cuantitativa que supone, hay una amplia variabilidad en el porcentaje que significa para el médico de familia, dada la amplia metodología utilizada en los estudios (4,5).

## Objetivo

Debido a la repercusión de la PI en atención primaria y para identificar futuras líneas de mejora, el objetivo de este trabajo es buscar una herramienta para detectar si existe en las Áreas Sanitarias del Distrito Bahía de Cádiz-La Janda, PI para los principios activos Montelukast y Tiotropio por sus Hospitales de referencia.

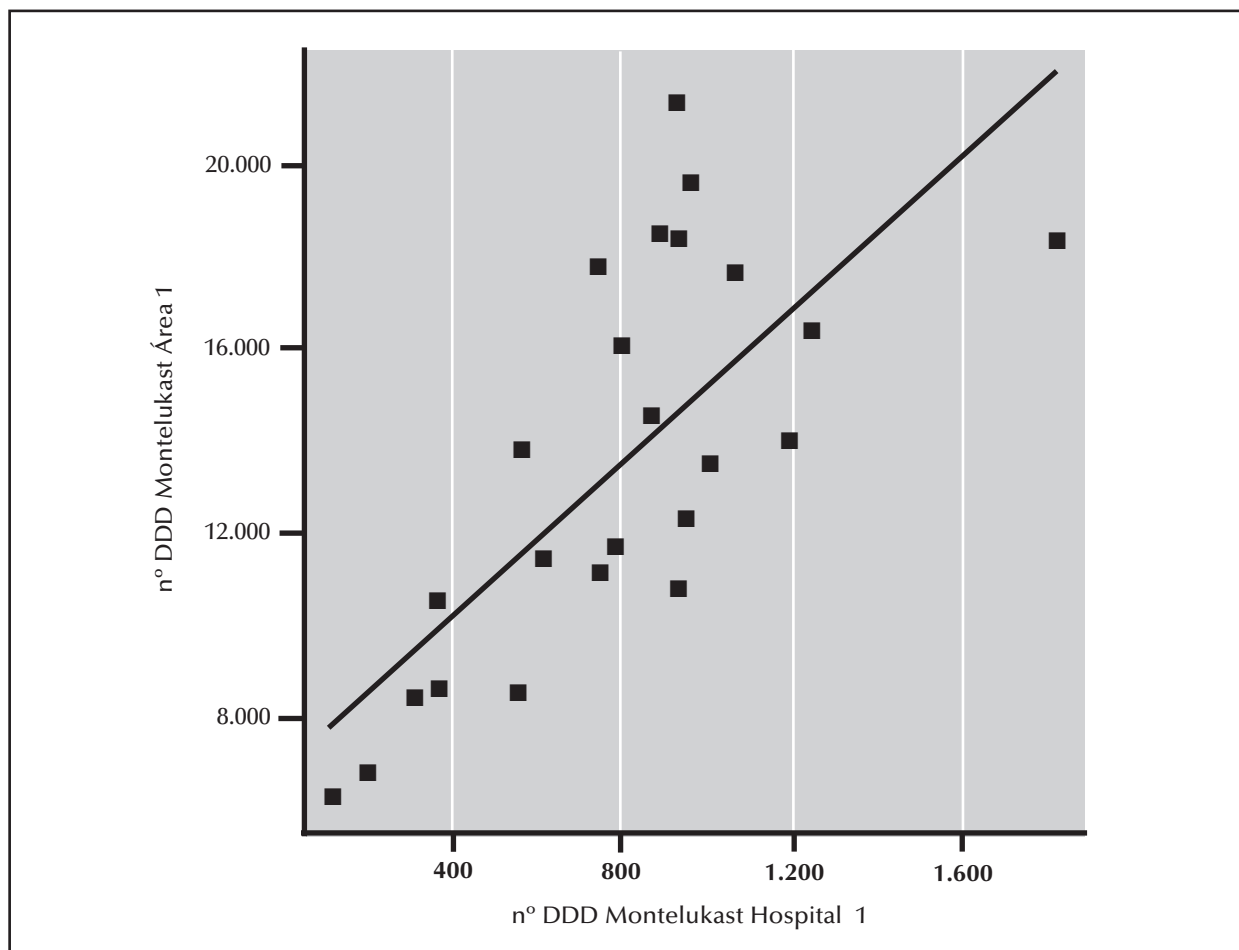
## Material y Método

Se realizó un estudio descriptivo transversal, basado en las prescripciones farmacéuticas realizadas por todos los médicos de AP del Distrito Bahía de Cádiz-La Janda y de los médicos adscritos a sus dos Hospitales de referencia. El Distrito está formado por dos Áreas Hospitalarias que engloban a diez Centros de Salud cada una y asisten aproximadamente a un total de 450.000 habitantes. El período de estudio fue de dos años, Marzo 2003/Marzo 2005.

A través de la aplicación informática Microstrategic®, del Sistema Sanitario Andaluz, se obtuvieron los datos de consumo de medicamentos resultantes de la facturación farmacéutica de este período. Se seleccionaron para el estudio dos de los fármacos que más han

FIGURA 1

*Recta de regresión de los datos de consumo de Montelukast del Área y Hospital de referencia 1*



contribuido al incremento del importe del Distrito: Montelukast y Tiotropio. Se escogieron estos dos fármacos porque los médicos de AP alegan que parte de su prescripción es inducida por los especialistas del Hospital de referencia.

Para estudiar si existe PI de los dos fármacos seleccionados en las dos Áreas Hospitalarias por sus Hospitales de referencia, se determinó en primer lugar, si las dos variables estaban correlacionadas (los datos de consumo en n° DDD (dosis diaria definida) de cada Área con la de su Hospital en el periodo de estudio.

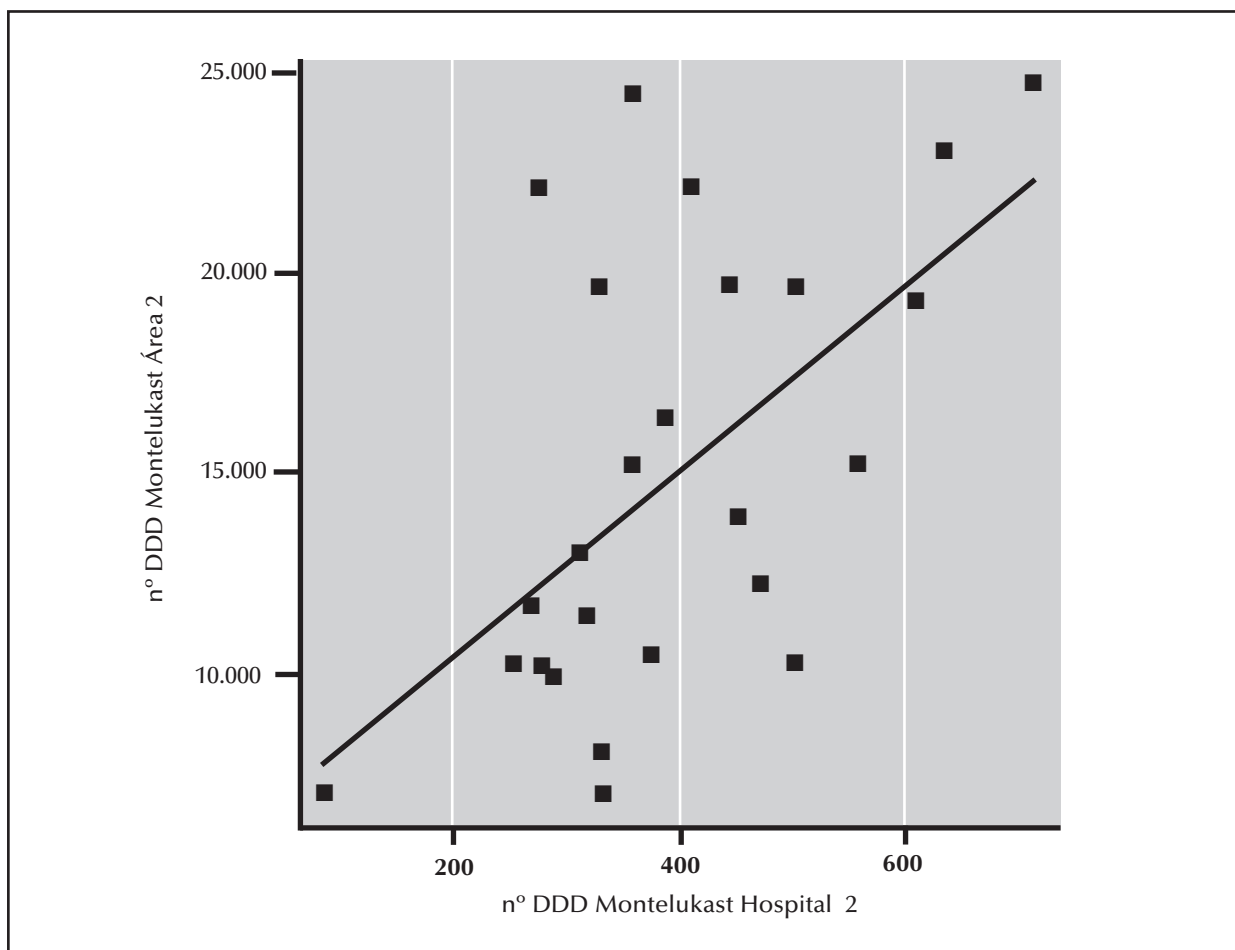
Para ello, se llevó a cabo un análisis de

correlación lineal. Aplicando dicho método, la cuantificación de la fuerza de la relación lineal entre las dos variables se estudia por medio del cálculo del coeficiente de correlación de Pearson ( $r$ ) (6,7). Dicho coeficiente oscila entre -1 y +1; una correlación próxima a cero indica que no hay relación lineal entre las dos variables. Coeficientes  $\geq 0,5$  se consideran que estiman correlación siempre que exista nivel de significación ( $p < 0,05$ ).

Posteriormente se determinó el coeficiente de determinación ( $r^2$ ), que en el caso de este estudio indica el % de la variabilidad de consumo de un fármaco en el Área que se explica

FIGURA 2

*Recta de regresión de los datos de consumo de Montelukast del Área y Hospital de referencia 2*



por el consumo del mismo en su Hospital de referencia.

Por último, en los casos en los que se encontró correlación entre la prescripción del Área y de su Hospital de referencia, se procedió a modelizar dicha relación mediante un análisis de regresión lineal. Con este modelo se determina la ecuación de la recta ( $y = a + bx$ ) que mejor se ajusta a la representación gráfica de ambas variables y que permite predecir el n° DDD de un fármaco en el Área con respecto al n° DDD del mismo fármaco en su Hospital de referencia.

Para el análisis estadístico se ha utilizado el

paquete estadístico SPSS v. 11 para Windows.

**Resultados**

A partir de los datos de consumo y aplicando los criterios estadísticos, se obtiene que existe correlación lineal entre la prescripción de Montelukast de cada Área con su Hospital de referencia. Sin embargo, no existe correlación lineal en la prescripción de Tiotropio entre ninguna de las dos Áreas y sus Hospitales de referencia (Tabla 1)

Tras hacer el estudio de regresión lineal en el caso de Montelukast, que es para el que se

TABLA 1

*Análisis de correlación bivariante*

	Área y Hospital 1		Área y Hospital 2	
	Coef. Pearson	p	Coef. Pearson	p
Montelukast	0,717	0,00001	0,567	0,003
Tiotropio	0,238	0,252	0,215	0,302

ha obtenido correlación, la ecuación que relaciona las dos variables (nº DDD de Montelukast en un Área y nº DDD de Montelukast en su Hospital de referencia) y que permite predecir una variable con respecto a la otra es la siguiente:

-Para el Área 1:  $DDD \text{ Área 1} = 6936,91 + 8,26 * DDD \text{ Hospital 1 referencia}$   
( $r^2 > 0,514$ ,  $p < 0,00001$ )

Según esta expresión, la prescripción del Hospital 1 de referencia explica el 51% de la variación de la prescripción del Área 1.

-Para el Área 2:  $DDD \text{ Área 2} = 5944,86 + 22,8 * DDD \text{ Hospital 2 referencia}$   
( $r^2 > 0,32$ ,  $p < 0,003$ )

La prescripción del Hospital 2 de referencia explica el 32 % de la variación de la prescripción del Área 2.

La representación gráfica de ambas ecuaciones se muestran en las figuras 1 y 2.

### Discusión

Según los resultados de nuestro estudio, parte de la prescripción de Montelukast en AP está inducida por especializada. El porcentaje de variación de los datos de consumo en DDD en el Área explicables por la prescripción del Hospital es mayor en el Área 1 (51%) que en el Área 2 (32%).

Según el valor del coeficiente de determinación obtenido para Montelukast, además de la prescripción de los Hospitales, deben existir otras variables que modifican y explican la variabilidad en los datos de consumos de las

Áreas. En el caso del Área 1 influirían en el 49% de la prescripción y en el Área 2 en el 68%. Una limitación de nuestro estudio es, por tanto, desconocer todas las variables que pudieran influir para poder hacer un análisis multivariado que nos permitiera identificar la importancia de cada variable sobre la prescripción en las Áreas Hospitalarias.

En el caso del Tiotropio la prescripción en AP se debe fundamentalmente a este ámbito, sin apreciarse influencia de otro nivel asistencial.

Estos resultados concuerdan con nuestra apreciación de los datos de consumo de ambos fármacos y de la entrevista con los facultativos de primaria.

Al ser diferentes las metodologías y las fuentes de obtención de datos de otros estudios, los resultados no son comparables con los nuestros. En dichos trabajos se obtienen porcentajes de prescripciones generadas fuera de AP que oscilan en un 24,5-46% (4,5), siendo estos datos referentes a la prescripción de fármacos en general y no de principios activos en concreto, como en nuestro caso.

A partir de los resultados podemos analizar sobre qué nivel centrar nuestras actuaciones para mejorar el Uso Racional de los Medicamentos. En el caso del Montelukast, se deberá trabajar conjuntamente entre especializada y primaria. Para ello se deberían poner en marcha mecanismos que permitan corresponsabilizar a los especialistas de los hospitales de referencia de la prescripción que generan, establecer guías de utilización de medicamen-



tos para pacientes ambulatorios en el nivel hospitalario en colaboración con los médicos de familia del ámbito de influencia, políticas comunes de calidad de la prescripción farmacéutica, etc. En el caso concreto del Tiotropio nuestra intervención debería centrarse en los médicos de AP, discutiendo con ellos la evidencia científica disponible de este fármaco, sus alternativas terapéuticas y el lugar que ocupa en la terapéutica teniendo en cuenta los criterios de eficacia, seguridad, adecuación y coste.

### Conclusiones

–El análisis de correlación lineal entre la prescripción de primaria y especializada es una herramienta para una aproximación del análisis de la PI. En el caso de existir correlación permite predecir el impacto de la prescripción de especializada sobre primaria.

–Parte de la prescripción de Montelukast en primaria está inducida por especializada, por lo que habría que actuar en el Uso Racional en ambos niveles.

–La prescripción de Tiotropio, en principio, se debe fundamentalmente a los facultativos de primaria y la actuación debería centrarse en ellos.

### Bibliografía

1. Puig-Junoy J. Análisis económico de la financiación pública de medicamentos. Barcelona: Masson, 2002.
2. Induced prescription in Barcelona's Primary Health Care Study Group (Institut Català de la Salut). Induced prescription in primary healthcare. *Eur J Gen Pract* 1999;5: 49-53.
3. Bordas J, Casajuana J. Prescripción inducida en atención primaria: de la excusa pasiva a la gestión activa. *FMC* 2000; 07(5): 323-328.
4. Pereiró I., Rodríguez R., Bartual M.J., Guijarro M.D., Sánchez G., Suberviola V. Prescripción farmacológica en consultas de medicina general. *Atención primaria*, 1995; 15(5): 286-288.
5. Sarmiento F, Hernández JL, Lomeña JA, Ceballos M, Medina MT. Gasto farmacéutico en atención primaria según el origen de las prescripciones. *Atención primaria*, 1996; 18 (1): 36-40.
6. Dawson-Saunders B, Trapp RG. Bioestadística Médica. 2ª ed. México: Editorial el Manual Moderno; 1996.
7. Milton JS, Tsokos JO. Estadística para biología y ciencias de la salud. Madrid: Interamericana McGraw Hill; 2001.





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

Nombre ..... Apellidos .....

Dirección de trabajo .....

Teléfono de trabajo .....

Dirección particular .....

Teléfono particular .....

e-mail .....

Fecha .....

### Cupón de suscripción

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

**Forma de pago**

Transferencia bancaria a:

Banco Popular

Titular: Carmen Martí Bernal - Revista O.F.I.L.

c/c. nº: 0075 - 0475 - 19 - 0705085980

Sucursal 00475-41 Madrid, Urbana 46

Avda. Reyes Católicos, 2

28040 Madrid

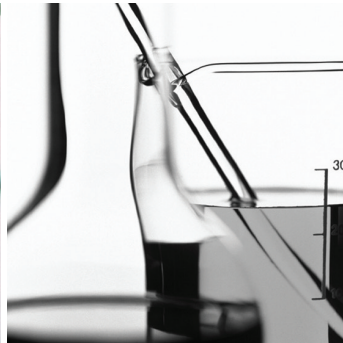
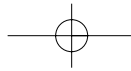
Enviar una fotocopia de esta página a la siguiente dirección:

Carmen Martí Bernal  
Servicio de Farmacia  
Fundación Jiménez Díaz  
Avda. Reyes Católicos, 2  
28040 Madrid (España)

Fecha y firma .....



Organización de Farmacéuticos Ibero-Latinoamericanos



## Calidad Farmacéutica y Gestión Hospitalaria



Es nuestro compromiso  
ofrecer cada vez más  
productos de alta calidad  
terapéutica y colaborar  
en todo momento con  
programas de formación  
y gestión hospitalaria.

**ESTEVE**

