

REVISTA DE LA O.F.I.L.

VOL. 11 - Nº 3 - 2001

Editorial

Carta del Director

DR. JAVIER LISO RUBIO

11

Originales

Análisis de la prescripción de antibióticos en una población de pacientes ambulatorios

BANCHERO P, DE LARROBLA M, VÁZQUEZ X, GIACHETTO G, TAMOSIUNAS G, ANDREOLI A, CAMACHO G, NANNI L

12

Intervención farmacéutica a través del sistema de distribución de medicamentos en dosis unitaria

BANDRÉS LISO A C, LÓPEZ HERGUERA B, HUERTA RIVAS C, SEGURA BEDMAR M, MORIEL SÁNCHEZ C, LORENZO JIMÉNEZ S

17

Análisis global de la calidad en un Hospital terciario

CORTÉS GARCÍA E, RODRIGO MONTALT A, CARBAJAL DE LARA J A, CARMONA GARCÍA P M, FONT NOGUERA I

25

Prescripción Profiláctica de antibióticos en cirugía

GELDRES MUÑOZ C A, JUÁREZ EYZAGUIRRE J

34

Medicamentos hemoderivados: Análisis comparativo de las exigencias actuales de calidad de las Farmacopeas Americana y Europea

ALONSO C, BALLESTEROS J, GARCÍA A, MASSOT M, BRUNO MONTORO J, MONTORO J, RODRÍGUEZ M C, VARDULAKI A

44

Guia de administração de anti-infecciosos por via parentérica

PAULA DINIS A

64

Uso de combinaciones medicamentosas interactuantes en el infarto agudo de miocardio

BERMÚDEZ DEL SOL A, SEDEÑO ARGILAGOS C, FERNÁNDEZ MANZANO E, ALEGRET RODRÍGUEZ M, CID RÍOS M, PINO GARCÍA Y

71

Determinación de la mínima concentración inhibitoria de diferentes propóleos. Tratamiento de heridas infectadas

CORTÉS RODRÍGUEZ R R, SOSA MARTÍNEZ R, MACHADO PÉREZ R, GONZÁLES MORALES M, PÉREZ DONATO A, PRIETO GARCÍA O

78

REVISTA DE LA O.F.I.L.

Director

Javier Liso Rubio

Subdirectora

M^º José Estepa Alonso

Secretario de Redacción

Juan Francisco Rangel Mayoral

Comité Editorial

Zully Moreno de Landívar. BOLIVIA

Edith Flores. BOLIVIA

Micheline M.M. de A. Meiners. BRASIL

M^º Jesús Martínez Tutor. ESPAÑA

G. Solís Chavarín. MÉXICO

Blas A. Vázquez. PARAGUAY

Yaritza Castillo Díaz. VENEZUELA

Comité de Redacción

F. Zaragoza García. ALCALÁ DE HENARES

J. Ronda Beltrán. ALICANTE

F. Ancos Gutiérrez. ÁVILA

E. Mariño Hernández. BARCELONA

J. Rivas Sala. BARCELONA

J.J. Urende Haro. DON BENITO

Lourdes Santos Miranda. ELVAS (Portugal)

M^º J. Faus Dader. GRANADA

F. Martínez Romero. JAÉN

T. Bermejo Vicedo. LEGANÉS

B. Del Castillo García. MADRID

A. Herreros de Tejada. MADRID

A. Villar del Fresno. MADRID

M.C. Martí Bernal. MADRID

J.M. González de la Riva L. PAMPLONA

J. Bautista Paloma. SEVILLA

J. Herrera Carranza. SEVILLA

Manuela Martínez Camacho. TOLEDO

F. Selma Medrano. VALENCIA



La Organización Farmacéutica Ibero-Latinoamericana (O.F.I.L.) surge en España en diciembre de 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 los 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 «curricula» 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

Zully Moreno de Landívar
Padilla, 349
Tel. (591) 64 - 5 45 55
Fax (591) 64 - 5 20 90
Sucre - Bolivia
E-mail: landiv@mara.scr.entelnet.bo

Vicepresidenta

Yaritza Castillo Díaz
Apartado Postal 48030
Los Chaguaramos
Tel. y Fax (582) 662 86 82
Caracas, Venezuela

Secretaria General

Edith Flores Giráldez
Calle 7 nº 1777. Barrio Gráfico
Tel. (591) 02 - 21 24 25
La Paz - Bolivia

Tesorera

María Eugenia Delgado de Vera
Raúl Fernández de Córdova, 71
Tel. (591) 64 - 4 50 91
Sucre - Bolivia

Presidente anterior

Guadalupe Solís Chavarrín
Calle Benjamín Franklin, 47
Colonia Hipódromo Condesa
C.P. 06140
México, D.F.
Tel. y Fax Casa (52) 5534 34 11
Fax ULSA (52) 5271 25 53
Tel. móvil 212 99 066
E-mail: gsolis@ci.ulsa.com.mx
ofisolis@spin.com.mx

EXPRESIDENTES

Guadalupe Solís Chavarín

Calle Benjamín Franklin, 47
Colonia Hipódromo Condesa. C.P. 06140
México, D.F.
Tel. y Fax casa (52) 5534 34 11
Fax ULSA (52) 5271 25 53
Tel. móvil 212 99 066
E-mail: gsolis@ci.ulsal.com.mx
ofilsolis@spin.com.mx

Alberto Herreros de Tejada

Jefe del Servicio de Farmacia
Hospital 12 de Octubre
Ctra. de Andalucía, Km. 5400
28041 Madrid, España
Tels. (34) 91 390 80 59 / 91 390 80 97
Fax (34) 91 390 80 67
E-mail: aherreros@hdoc.insalud.es

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

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

Teresa Catalina Domecq Jeldres

Rosembluth 1014 - Sector 7
Santiago de Chile
Tel. y Fax (562) 777 94 14
E-mail: cdomecq@uach.cl

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 N. 8
03002 Alicante, España
Tel. Colegio tardes (34) 965 209 549
Fax Colegio (34) 965 203 652
Tel. Hospital mañanas (34) 965 938 218
E-mail: j.ronda.000@recol.es
j.ronda@meditex.es

Antonio Iñesta García

Profesor Asociado de Farmacología de la
Universidad Complutense de Madrid
Escuela Nacional de Sanidad
Jefe de Departamento
C/ Sinesio Delgado, 8
28029 Madrid, España
Tel. (34) 91 38 77 853
Fax (34) 91 38 77 868
E-mail: aimesta@isciii.es

DELEGADOS

Argentina

Hugo Carriles
Ramón Carrillo 737, C.P. 1706
Buenos Aires, Argentina
Tel. (541) 659 68 73
Fax (541) 334 84 24
E-mail: hcarriles@trinidad.com
anfevi@sinctis.com.ar

Bolivia

Victoria de Urioste
Edif. Mcal. Ballivian piso 15
Casilla 6418
Tel. (591) 02-320260
La Paz - Bolivia

Brasil

Micheline Marie M. de A. Meiners
SQN 416 Bl 'J', Apartado 202
C.P. 70879-100, Brasilia-DF, Brasil
Tel. y Fax (556) 13 40 81 64
E-mail: michelinemeiners@zaz.com.br
micheline@conectanet.com.br
cebrim@cff.org.br

Colombia

Martha Nelly Cascavita
Fundación Clínica Shaio
Farmacia
Av. 54 nº 104-50, Santafe de Bogotá.
Colombia
Tel. (571) 2714-941
E-mail: farmshaio@yahoo.co

Costa Rica

Sonia Cruz Vega
Jefe de Sección Farmacia
Dirección Técnica de Servicios de Salud
Apartado 161-2200 Coronado
Tels. (506) 295 2137 - (506) 295 2288
Fax (506) 223 4959
Celular (506) 381 2515

Cuba

Caridad de los Angeles Sedeño
Argilagos
Facultad de Farmacia y Alimentos
Universidad de La Habana
San Lorenzo y L. Vedado
Ciudad de La Habana, Cuba
Tels. (537) 78 35 42 / 70 76 11 / 79 27 84
Fax (537) 33 68 11
E-mail: ffarm@comuh.uh.cu
ffarm@nova.uh.cu
carv@ital.uh.cu

Chile

Alma Belmar Herrera
C/ Juan Moya Morales, 990, 1 Ñuñoa
Santiago de Chile, Chile
Tels. (562) 364 05 54 / 350 72 67
Fax (562) 350 75 71
E-mail: almabh@entelchile.net
almabh@hotmail.com

Ecuador

Marco Antonio Dehesa González
Lugo, 327 entre Lérica y Ladrón de Guevara
La Floresta, Quito
Ecuador
Tel. (593) 22 27 113
Fax (593) 25 07 653
E-mail: bolrod@uiio.satnet.net

España

M^º Jesús Martínez Tutor
Jefe del Servicio de Farmacia
Complejo Hospitalario San Millán-San Pedro
Autonomía de la Rioja 3
26004 Logroño, España
Tel. (349) 41 29 45 75
Fax (349) 41 29 45 14
E-mail: m.martinez.000@recol.es
farmacia@hsanmillan.es

Guatemala

Anne Marie Liere de Godoy
3ra. Calle 6-47 Zona 1
Antigão Edif. Facultad de Farmacia
Ciudad de Guatemala, Guatemala
Tels. (502) 230-0530 / 230-0184
Fax (502) 253-9905
E-mail: amlgodoy@infovia.com.gt

Honduras

Narda Madariaga de Nazar
Residencial Lomas de Sta. Lucía, Km. 6.
Ctr. Valle de Anyele
Tegucigalpa, Honduras
Tel. y Fax (504) 32 59 36

México

Ricardo Oropeza Cornejo
Río Ometepc, 5. Col. Colinas del Lago
Cuautilán Izcalli, C.P. 54744
Estado de México
Tel. (52) 5230 81 75
E-mail: roropeza@abchospital.com

Nicaragua

Julia Casaya de Rocha
Colegio Farmacéutico de Nicaragua
Altamira D Este, 52, Apartado Postal 2221
Managua, Nicaragua
Tel. (505) 266 46 50

Panamá

Hildauro Acosta de Patiño
Apartado Postal 10816, Estafeta Universitaria
República de Panamá, Panamá
Tel. y Fax (507) 223 85 30
Tel. particular (507) 212 33 71
Tel. móvil 614 9255
E-mail: hiacosta@cwpanama.net

Paraguay

Blas A. Vázquez Fleitas
Bertoni, 553, P.O. Box 935
Asunción, Paraguay
Tels. ofic. (595) 21 50 71 31 / 21 50 33 89
Fax ofic. (595) 21 50 85 83
Tel. particular (595) 21 60 18 43
E-mail: droital@pla.net.py

Perú

José R. Juárez Eyzaguirre
Los Tulipanes K. 7, Urb. Sirius. Lima 12
La Molina, Perú
Tel. (511) 495 35 72
Fax (511) 328 47 41
E-mail: d130037@unmsm.edu.pe
unmsm.farmacotecnia@mailexcite.com

Portugal

Jorge Aperta
Serviços Farmacêuticos
Hospital Sousa Martins
Av. Rainha D^a Amélia, 104.- 6301-857 Guarda
Tel. 27120036
Fax 271200339
E-mail: servfarm@hsmguarda.min-saude.pt

República Dominicana

Altagracia Méndez
Avenida 27 de Febrero, 287
Don Bosco, Santo Domingo
República Dominicana
Tel. (180) 9683 5712

El Salvador

Salvador Castillo Arévalo
Vice-rector de la Universidad de El Salvador
Facultad de Farmacia, San Salvador
El Salvador
E-mail: sarevalo@bib.uses.edu.sv

Uruguay

M^a Esther Píriz
Hospital Sanatorio Español Servicio de
Farmacia
Garibaldi 1729
Uruguay
E-mail: mpiriz@adinet.com.uy

Venezuela

Yaritza Castillo Díaz
Apartado Postal 48030
Los Chaguaramos
Caracas, Venezuela
Tel. y Fax (582) 662 8682

Director de la Revista

Francisco Javier Liso Rubio
Jefe Servicio Farmacia
Hospital Infanta Cristina
Avda. Elvas, s/n.
06080 Badajoz
España
Tel. y Fax 34-924-21 81 13
E-mail: jlisor@sefh.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 presentarán preferiblemente en soporte magnético (disquettes de 3 y 1/2) con las siguientes especificaciones de formato para el procesador de textos Microsoft Word (versiones 6.0 o superiores) para el entorno de Windows:

- a) Tamaño del papel: A4.
- b) Fuente: Times New Roman. Tamaño: 12 pts.
- c) Espaciado interlineal: Doble.
- d) Extensión máxima del trabajo: 8 páginas numeradas correlativamente.
- e) Se acompañarán siempre original y copia en soporte papel.

2. Como medio alternativo se podrá utilizar el correo electrónico a través de Internet a las direcciones que se relacionan en el epígrafe «Recepción de originales».

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.

- 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. 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

Francisco Javier Liso Rubio

Director de la Revista O.F.I.L.

Jefe Servicio Farmacia

Hospital Regional Universitario Infanta Cristina

Avda. de Elvas, s/n.

06080 Badajoz, España

Tel. y Fax 34-924-21 81 13

E-mail: jlisor@sefh.es

Edita:

O.F.I.L.

Depósito Legal: BA-12/2001

Impresión:

Tecnigraf, S.A.

Tel. 924 28 60 06

Badajoz

EDITORIAL

- 11** Carta del Director
DR. JAVIER LISO RUBIO

ORIGINALES

- 12** Análisis de la prescripción de antibióticos en una población de pacientes ambulatorios
PATRICIA BANCHERO, MARIANA DE LARROBLA, XIMENA VÁZQUEZ, GUSTAVO GIACHETTO, GUSTAVO TAMOSIUNAS, ANA ANDREOLI, GABRIELA CAMACHO, LUCIANA NANNI
- 17** Intervención farmacéutica a través del sistema de distribución de medicamentos en dosis unitaria
ANA CRISTINA BANDRÉS LISO, BEATRIZ LÓPEZ HERGUERA, CARLOS HUERTA RIVAS, MARÍA SEGURA BEDMAR, CARMEN MORIEL SÁNCHEZ, SUSANA LORENZO JIMÉNEZ
- 25** Análisis global de la calidad en un Hospital terciario
GARCÍA CORTÉS E, RODRIGO MONTALT A, CARBAJAL DE LARA JA, CARMONA GARCÍA PM, FONT NOGUERA I
- 34** Prescripción Profiláctica de antibióticos en cirugía
CRISTINA AMELIA GELDRES MUÑOZ, JOSÉ JUÁREZ EYZAGUIRRE
- 44** Medicamentos hemoderivados: Análisis comparativo de las exigencias actuales de calidad de las Farmacopeas Americana y Europea
CONCEPCIÓN ALONSO, JESÚS BALLESTEROS, ANDRÉS GARCÍA, MARTA MASSOT, J. BRUNO MONTORO, JOSÉ MONTORO, M^a CONCEPCIÓN RODRÍGUEZ, ALEXANDRA VARDULAKI
- 64** Guía de administração de anti-infecciosos por via parentérica
PAULA DINIS, A
- 71** Uso de combinaciones medicamentosas interactuantes en el infarto agudo de miocardio
ABDEL BERMÚDEZ DEL SOL, CARIDAD SEDEÑO ARGILAGOS, EDITA FERNÁNDEZ MANZANO, MILAGROS ALEGRET RODRÍGUEZ, MIRIAM CID RÍOS, YOANKA PINO GARCÍA
- 78** Determinación de la mínima concentración inhibitoria de diferentes propóleos. Tratamiento de heridas infectadas
REMIGIO R. CORTÉS RODRÍGUEZ, RAFAEL SOSA MARTÍNEZ, ROBERTO MACHADO PÉREZ, MERCEDES GONZALES MORALES, ANTONIO PÉREZ DONATO, OMAR PRIETO GARCÍA

EDITORIAL

- 11** Editor's Note
DR. JAVIER LISO RUBIO

ORIGINALES

- 12** Analysis of antibiotic prescription in a population of ambulatory patients
PATRICIA BANCHERO, MARIANA DE LARROBLA, XIMENA VÁZQUEZ, GUSTAVO GIACHETTO, GUSTAVO TAMOSIUNAS, ANA ANDREOLI, GABRIELA CAMACHO, LUCIANA NANNI
- 17** Pharmaceutical assistance through medicament distributions systems with unitary doses
ANA CRISTINA BANDRÉS LISO, BEATRIZ LÓPEZ HERGUERA, CARLOS HUERTA RIVAS, MARÍA SEGURA BEDMAR, CARMEN MORIEL SÁNCHEZ, SUSANA LORENZO JIMÉNEZ
- 25** Global quality analysis in a tertiary Hospital
GARCÍA CORTÉS E, RODRIGO MONTALT A, CARBAJAL DE LARA JA, CARMONA GARCÍA PM, FONT NOGUERA I
- 34** Profilastic prescription of antibiotics in surgery
CRISTINA AMELIA GELDRES MUÑOZ, JOSÉ JUÁREZ EYZAGUIRRE
- 44** Medicinal blood products: comparative analysis of present quality requirements in American and European Pharmacopeias
CONCEPCIÓN ALONSO, JESÚS BALLESTEROS, ANDRÉS GARCÍA, MARTA MASSOT, J BRUNO MONTORO, JOSÉ MONTORO, M^º CONCEPCIÓN RODRÍGUEZ, ALEXANDRA VARDULAKI
- 64** Guide to the administration of antimicrobials by parenteral use
PAULA DINIS, A
- 71** Influence of the use of interacting medicamental combining on the lethality and the stay time of patients with acute myocardial infarction in the hospital
ABDEL BERMÚDEZ DEL SOL, CARIDAD SEDEÑO ARGILAGOS, EDITA FERNÁNDEZ MANZANO, MILAGROS ALEGRET RODRÍGUEZ, MIRIAM CID RÍOS, YOANKA PINO GARCÍA
- 78** Minimum Inhibitory Concentration of several Propolis. Treatment of infected Wounds
REMIGIO R. CORTÉS RODRÍGUEZ, RAFAEL SOSA MARTÍNEZ, ROBERTO MACHADO PÉREZ, MERCEDES GONZALES MORALES, ANTONIO PÉREZ DONATO, OMAR PRIETO GARCÍA

editorial

Carta del Director

Deseo en primer lugar pedir disculpas por haber suplantado una firma prestigiosa en la Editorial por esta carta del director, pero dada la premura de tiempo era absolutamente necesario hacerlo así en este momento.

En segundo lugar deseo pedir perdón públicamente por los errores cometidos durante este periodo, errores que asumo en su totalidad tales como el recorte del envío de la Revista, pero el dinero manda ¡¡Y de qué manera!! resultaba imposible su financiación por el elevado coste del papel y de los gastos de envío.

Agradecer a todas las personas que me han ayudado en el proyecto, especialmente al Dr. Herreros de Tejada y en su nombre a todas las personas que nos agrupamos en torno a OFIL, pues con su apoyo humano y material han hecho una realidad que hoy es ponderable. Si la Revista de la OFIL goza hoy de buena salud, que la tiene, es gracias al esfuerzo de todos y, todos somos los beneficiarios de ello.

Quisiera destacar el espíritu de servicio que asumí con la propuesta de la Dirección, propuesta que en estos momentos debo agradecer a la Dra. Zully Moreno de Landívar por lo que ha supuesto de experiencia personal y profesional. Os juro que ahora sí se lo reconozco pero en su momento... Señalar de este espíritu de servicio, que es el común denominador al igual que pertenecer a la Organización Farmacéutica Ibero-Latinoamericana, esto es, un auténtico modelo desinteresado de colaboración y entrega que debe prevalecer sin recibir nada a cambio.

Agradecer a la industria farmacéutica su inestimable colaboración. Sin ella hubiera sido imposible la edición de la Revista de la OFIL, agradecimiento que va más allá del soporte económico y que interpreto como una prueba de amistad de los directivos que me han animado al proyecto. Deseo antes de finalizar mi agradecimiento destacar a los Dres. Estepa y Rangel su amistad y servicio desinteresado por su trabajo.

A todos, muchas gracias.

DR. JAVIER LISO RUBIO
Director de la Revista OFIL

Análisis de la prescripción de antibióticos en una población de pacientes ambulatorios

Rev. O.F.I.L. 2001, 11; 3: 12-16

DRES. PATRICIA BANCHERO 1, MARIANA DE LARROBLA 2, XIMENA VÁZQUEZ 1, GUSTAVO GIACHETTO 3, GUSTAVO TAMOSIUNAS 4, BRES. ANA ANDREOLI 5, GABRIELA CAMACHO 5, DRA. Q.F. LUCIANA NANNI 6

1. Asistente Dpto. Farmacología y Terapéutica
2. Ayudante Dpto. Farmacología y Terapéutica
3. Prof. Adjunto Dpto. Farmacología y Terapéutica
4. Prof. Agregado Dpto. Farmacología y Terapéutica
5. Bachiller en Química
6. Directora de Farmacia Clínica, Centro Hospitalario Pereira Rossell

Departamento de Farmacología y Terapéutica, Facultad de Medicina, Universidad de la República.
 Departamento de Farmacia Clínica, Centro Hospitalario Pereira Rossell (CHPR), Ministerio de Salud Pública (MSP). Montevideo, Uruguay

Resumen

Los antibióticos constituyen uno de los grupos farmacológicos más utilizados. En la práctica clínica es frecuente observar diversas formas de prescripción inapropiada. Esto contribuye al desarrollo de resistencia bacteriana. Con el **objetivo** de desarrollar estrategias tendientes a racionalizar su uso, se valoró la prescripción de antibióticos en una población de pacientes ambulatorios. **Metodología:** Se analizaron las recetas de antibióticos dispensadas por la Farmacia del Centro Hospitalario Pereira Rossell en el periodo 24 al 30 de enero de 2000. **Resultados:** Del total de recetas dispensadas (n = 7.523), el 15% correspondieron a antibióticos (n = 1.137). Los betalactámicos constituyeron el 77.7%. La amoxicilina, sola o en asociación con inhibidores de la betalactamasa, representó el 42% del total (n = 477). Sólo el 10% de los antibióticos fueron prescritos por su nombre genérico. En el 58% de las recetas no constaba la forma farmacéutica y/o la concentración del preparado. En el 24% fue imposible identificar al paciente y en el 43% al prescriptor. **Conclusiones:** Es importante correlacionar estos hallazgos con el perfil microbiológico local y los patrones de sensibilidad y resistencia a los antibióticos. La formulación incorrecta de la receta afecta la calidad asistencial. La receta representa el acto final de la prescripción y un documento que vincula al paciente con el médico y el dispensador. Es fundamental insistir en su correcta formulación.

Palabras clave: Prescripción-antibióticos-racional.

Correspondencia:
 Dr. Gustavo Giachetto
 Dpto. de Farmacología y Terapéutica
 Hospital de Clínicas, 1° piso, Av. Italia s/n.
 CP 11600. Fax: 487 2707.
 E-mail: ggiachet@hc.edu.uy

Analysis of antibiotic prescription in a population of ambulatory patients

Summary

Antibiotics represent one of the most widely used pharmacologic groups. It is frequent to observe various forms of inadequate prescription in current clinical practice. This contributes to the development of bacterial resistance.

With the general objective of developing strategies to rationalize antibiotic use, prescription of antibiotics in a population of ambulatory patients was evaluated. Prescriptions of antibiotics dispensed by the Pharmacy of the Centro Hospitalario Pereira Rossell between 24th and 30th January, 2000 were analyzed. The total number of prescriptions dispensed were 7.523, being 15% of them antibiotics (n = 1137). Only 10% of the antibiotics were prescribed by their generic name. Betalactamics were the most frequently prescribed group (77.7%). Amoxicillin, alone or in combination with betalactamase inhibitors, represented 42% of prescriptions (n = 477). In 58% of prescriptions, the pharmaceutical form or concentration of the prescribed drug wasn't stated. In 24% of prescriptions, it was impossible to identify the patient and in 43% the prescriber.

These preliminary results don't allow to draw definitive conclusions about the use of antibiotics in this population. It is important to correlate these findings with the local microbiologic profile and its patterns of sensitivity and resistance to antibiotics.

Continuous medical education is crucial to improve the quality of assistance. The prescription is a document that links the patient to the doctor and dispensator. It is therefore of utmost importance to insist in its correct formulation.

Key words: *antibiotics-rational-prescription.*

Introducción

En las últimas décadas se ha producido un importante desarrollo en la terapéutica farmacológica. Sin embargo, estos avances no han tenido el efecto esperado en la asistencia. Si bien diversos factores pueden contribuir con esta realidad, el uso irracional de los medicamentos es uno de los más relevantes (1).

Se entiende por "uso racional de medicamentos" la aplicación de evidencia científicamente válida en la selección, prescripción, dispensación y utilización de los mismos, basada en criterios de eficacia, calidad, seguridad y costo. Surge pues que en el uso apropiado de los medicamentos intervienen múltiples variables, de las cuales la prescripción por parte del médico y el uso por el paciente son fundamentales (1, 2).

Los antibióticos (ATB) son uno de los grupos de medicamentos más utilizados (3). Según

datos del National Center for Health Statistics, en los últimos años el uso de ATB ha ido en aumento en EE.UU.(4) Esta tendencia creciente ha sido observada en diversas regiones del mundo y ha coincidido con un incremento en el desarrollo de resistencia bacteriana. El uso inapropiado de los ATB es el factor determinante más importante (3, 4). La selección de agentes de espectro inadecuado, la administración de dosis inapropiadas y la indicación de ATB en el tratamiento de infecciones virales, son problemas frecuentes en la práctica clínica (5, 6).

Para poder desarrollar estrategias destinadas a promover el uso racional de los ATB es necesario estudiar los patrones de utilización de estos medicamentos en la población. Los estudios de utilización de medicamentos constituyen una herramienta útil para valorar este problema. Son procedimientos que permiten conocer los hábitos de prescripción, compararlos con estándares

aceptados y planificar acciones tendientes a racionalizar su uso (7). A pesar de que en nuestro medio existe una preocupación creciente por el empleo inadecuado de los ATB, no se dispone de este tipo de estudios.

Este trabajo fue diseñado con el **objetivo** de realizar un diagnóstico de situación en relación a la prescripción de ATB en una población de pacientes ambulatorios que se asisten en el Centro Hospitalario Pereira Rossell (CHPR).

Material y método

Se analizaron todas las recetas dispensadas por el Departamento de Farmacia del CHPR a pacientes ambulatorios, entre el 24 y el 30 de enero de 2000.

La evaluación de las recetas fue realizada por químicos farmacéuticos de dicha Farmacia y por médicos docentes del Departamento de Farmacología y Terapéutica de la Facultad de Medicina.

Se analizaron las siguientes variables:

- total de recetas dispensadas,
- porcentaje de recetas de ATB,
- tipo de ATB prescrito,
- prescripción por genérico,
- formulación de las recetas.

Se consideró genérico la denominación del producto utilizando el nombre del principio activo (Denominación Común Internacional).

Para evaluar la formulación de las recetas se analizó la claridad en los datos identificatorios del paciente, del prescriptor y de la formulación farmacéutica y su concentración.

Para la recolección de los datos se utilizó una planilla elaborada en Microsoft Excel.

Resultados

En el periodo estudiado se dispensaron 7.523 recetas, de las cuales el 15% (n=1.137) correspondieron a ATB.

Los β -lactámicos constituyeron el grupo de ATB más prescrito (78%). Dentro de este grupo

el 53% correspondió a amoxicilina y el 33% a cefalosporinas de 1ª generación. *Figura 1.*

FIGURA I

Tipo de antibiótico betalactámico prescrito

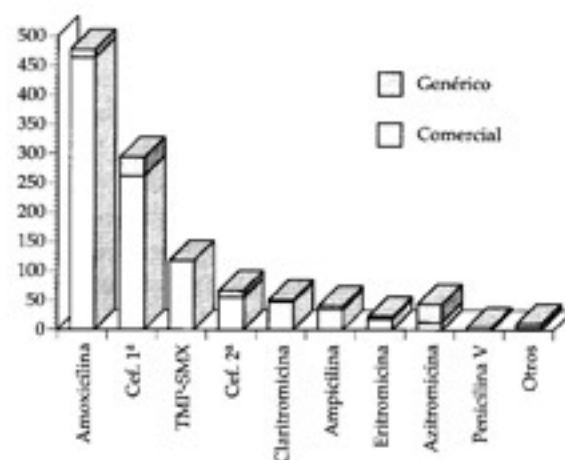


El 90% de las recetas (n=1.023) fueron formuladas utilizando el nombre comercial del ATB.

En la *figura 2* se muestra el porcentaje de prescripción por genérico de cada uno de los ATB dispensados. La azitromicina fue el ATB más prescrito bajo esta forma.

FIGURA II

Prescripción por genérico



En el 58% de las recetas no constaba la forma farmacéutica y/o la concentración del preparado.

En el 24% fue imposible identificar al paciente y en el 43% al médico prescriptor. Estos datos se representan en la *tabla 1*.

TABLA 1
Formulación de las recetas

	SÍ (%)	NO (%)
Identificación paciente	76	24
Identificación prescriptor	57	43
Prescripción del medicamento ¿correcta?	42	58

Discusión

Los "estudios de utilización de medicamentos" o "D.U.R." (Drug Utilization Review) constituyen procedimientos que permiten conocer cómo se utilizan los medicamentos en la población, comparar los patrones de consumo y prescripción con estándares aceptados y planificar acciones tendientes a racionalizar el uso de la terapéutica farmacológica (7).

Este estudio fue diseñado en el marco de un proyecto que tiene como objetivo general promover el uso racional del medicamento. El análisis de recetas es un método simple para abordar el estudio de la utilización de medicamentos y realizar un diagnóstico primario de situación.

Como punto de partida, se abordó el estudio de la utilización de ATB en pacientes ambulatorios por varios motivos:

- en el CHPR los ATB representan un porcentaje importante del gasto en medicamentos,
- constituyen uno de los grupos terapéuticos más prescritos, su uso excesivo e inapropiado favorece la aparición de resistencia microbiana lo que obliga a buscar alternativas terapéuticas más costosas con mayor riesgo de efectos adversos (8, 9, 10).

En el periodo estudiado se observó un bajo porcentaje de prescripción de ATB a pacientes ambulatorios. Es posible que la época del año en que fue llevado a cabo el estudio explique este hallazgo. Las infecciones respiratorias constituyen la causa más frecuente de consumo de ATB en el Hospital Pediátrico del CHPR y son más prevalentes en los meses de invierno. Es necesario realizar estudios similares en otra época del año.

Para poder extraer conclusiones en relación al uso de ATB en esta población, es necesario correlacionar las características de la prescripción con las infecciones prevalentes y los patrones de sensibilidad y resistencia microbiológica.

En cada país existen normas que regulan la información mínima que debe contener una receta, los medicamentos cuya dispensación requiere receta y los profesionales autorizados para prescribir.

La receta es un documento que representa el acto final de la prescripción y vincula al médico con el paciente y el dispensador. En Uruguay, la prescripción y dispensación de medicamentos está regulada por un decreto del Poder Ejecutivo (4-10-1934). En el mismo se establece que "los médicos estarán obligados al formular una receta a especificar los componentes del medicamento, dosis y el modo de administración en todos sus detalles" y que "las recetas deben ser extendidas en forma legible y suscritas siempre por el profesional habilitado legalmente para hacerlo, colocando indefectiblemente la fecha al pie de la misma" (11).

A pesar de esto, en este trabajo el porcentaje de formulación inapropiada de las recetas fue elevado. Diversos factores pueden explicar este hecho. El número excesivo de pacientes con relación al tiempo disponible para la consulta y la falta de un sistema de auditoría de las prescripciones son algunos ejemplos.

La falta de una "política de genéricos" en nuestro medio puede explicar el elevado porcentaje de prescripción utilizando nombres comerciales.

Etimológicamente un medicamento genérico es aquél cuya denominación coincide con la del principio activo que contiene. La denominación oficial más conocida es la DCI, denominación común internacional (en inglés Internacional Non Proprietary Names) que publica la OMS. Esta fue la definición empleada en este trabajo. Sin embargo la denominación del medicamento utilizando la DCI no lo hace un verdadero genérico.

En sentido estricto un medicamento genérico es el que reúne las siguientes condiciones:

- 1) Es una copia "esencialmente similar" al medicamento original de referencia. "Esencialmente similar" significa que el genérico contiene el mismo principio

activo, la misma dosis y la misma forma farmacéutica que el de referencia y que aporta las mismas garantías de calidad, seguridad y eficacia.

- 2) La denominación es igual a la del principio activo que contiene según la DCI, a la que se añade el nombre del fabricante.
- 3) Extinción del periodo de patente del medicamento original.
- 4) Suele tener un precio inferior al de las especialidades farmacéuticas de marca, pues no repercuten sobre él los costes de investigación y desarrollo ni de promoción inicial del producto (12, 13).

El desarrollo de una política de genéricos constituye una estrategia importante en la racionalización de la prescripción y en la reducción de los gastos en medicamentos. Sin embargo su aplicación es difícil y exige el compromiso de la industria farmacéutica, prescriptores, dispensadores, usuarios y administradores de salud.

Se destaca la importancia del desarrollo de un grupo de trabajo multidisciplinario, integrado por médicos, farmacólogos y químicos farmacéuticos dedicado al estudio, análisis y promoción del uso racional de los medicamentos. A nivel mundial, cada vez son más los centros asistenciales que cuentan con estos equipos de trabajo que evalúan los riesgos y costos, tanto para la comunidad como para las instituciones de salud, que resultan del uso irracional de los medicamentos.

Este estudio permitió detectar problemas relacionados con la formulación de las recetas. La receta es un paso fundamental en la cadena del uso apropiado de los medicamentos. Es necesario desarrollar estrategias educativas, tanto a nivel de la enseñanza de pregrado como de posgrado, para mejorar la calidad de la prescripción.

Referencias

1. Laporte JR, Tognoni G: Estudios de utilización de medicamentos y de farmacovigilancia. En: Laporte JR, Tognoni G, eds. Principios de epidemiología del medicamento 2^o ed. Ediciones Científicas y Técnicas, S.A. Masson - Salvat. Barcelona, 1993: 1-24.
2. Fefer E. Uso racional de medicamentos. En: Zepeda Bermúdez J, De Alcántara Bonfim J, eds. Medicamentos e a reforma do setor saude. Editora Hucitec Ltda. São Paulo-SP, Brasil 1999, 35-43.
3. Singh N, Yu V. "Rational Empiric Antibiotic Prescription in the ICU. Clinical Ressearch is Mandatory". *Chest* 2000, 117(5): 1.496-1.499.
4. Mc Caig I, Hughues J. Trends in antimicrobial drug prescribing among office-based physicians in the United States. *JAMA*, 1995, 273(3): 214-219.
5. Nyquist CA, Gonzales R, Steiner MA "Antibiotic prescribing for children with colds upper respiratory tract infections and bronchitis". *JAMA*, 1998, 279: 875-877.
6. Letters to the Editor. Antibiotic prescribing and respiratory tract infections. *JAMA* 1998, 279(4): 271-273.
7. Chaves A "Estudios de utilización de medicamentos: aplicaciones" en Zepeda Bermúdez J, De Alcántara Bonfim J, eds. Medicamentos e a reforma do setor saude. Editora Hucitec Ltda. São Paulo-SP, Brasil 1999, 111-124.
8. Kunin CM. Resistance to antimicrobial drugs: a worldwide calamity. *Ann Intern Med* 1993, 118: 557-561.
9. Wise R. Antibiotics for the uncommon cold. *Lancet* 1996, 347: 1.499.
10. Davy T, Dick PT, Munk P. Self-reported prescribing of antibiotics for children with undifferentiated acute respiratory tract infections with cough. *Pediatr Infect Dis J*, 1998, 17: 457-462.
11. Prescripción y dispensación de medicamentos. En: Baruzzo E, Nappa A, Lacava C, Bomio E, Acevedo A, Alvarez C, eds. Normas jurídicas que regulan la distribución, comercialización y dispensación de los medicamentos, cosméticos y dispositivos terapéuticos de uso humano. MEDI-PRESS S.R.L. Montevideo, 1994: 252.
12. Huarte R, Martínez-Gorostiaga J, Abad B, Reboilar E. Hacia una cultura de genéricos. *Rev O.F.I.L.* 1997; 7 (1): 70-79.
13. Estévez FE. Estudios de bioequivalencia: enfoque metodológico y aplicaciones prácticas en la evaluación de medicamentos genéricos. *Rev Med Uruguay* 2000; 16: 133-143.

Intervención farmacéutica a través del sistema de distribución de medicamentos en dosis unitaria

Rev. O.F.I.L. 2001, 11; 3: 17-24

ANA CRISTINA BANDRÉS LISO*, BEATRIZ LÓPEZ HERGUERA**, CARLOS HUERTA RIVAS*, MARÍA SEGURA BEDMAR***, CARMEN MORIEL SÁNCHEZ****, SUSANA LORENZO JIMÉNEZ*.

* Licenciado en Farmacia. Residente

** Licenciada en Farmacia. Especialista en Farmacia

*** Licenciada en Farmacia. Especialista en Farmacia. Adjunto

**** Doctora en Farmacia. Especialista en Farmacia. Adjunto

Hospital de Móstoles. Servicio de Farmacia. Madrid

Resumen

La intervención farmacéutica (IF) en el mismo documento en el que el médico realiza las prescripciones Farmacoterapéutica, Orden Médica (OM), y que se envían cada día desde el Servicio de Farmacia permite comunicar los problemas detectados en dichas prescripciones de una manera eficaz, resolverlos y mejorar así la calidad asistencial de los pacientes. **Objetivo.** Recoger todas las IF, clasificarlas e introducir en caso necesario mecanismos de mejora. **Metodología.** Análisis retrospectivo de todas las IF realizadas en la OM durante cuatro meses. **Resultados.** Se han realizado un total de 488 IF en todas las Unidades Clínicas. El promedio de intervenciones por día ha sido de 5,85. El mayor número se ha realizado sobre medicamentos no incluidos en la Guía Farmacoterapéutica del Hospital (23,77%) y el menor número sobre el uso de antimicrobianos (2,25%). El 54,68% han sido aceptadas teniendo mayor grado de aceptación la intervención sobre la prescripción de ketorolaco y el menor sobre medicamentos no incluidos en la Guía. **Conclusiones.** La IF forma parte del trabajo realizado en el servicio de Farmacia. Sería interesante poder obtener de forma agrupada estas IF, por ello las hemos codificado e introducido en el programa informático de Dosis Unitaria para poder analizarlas en estudios posteriores.

Palabras clave: **Intervención farmacéutica (SDMDU)**

Pharmaceutical assistance through medicament distributions systems with unitary doses

Summary

One of the main objectives of Pharmacy Services is improve Pharmaceutical Assistance; to better patients assistance in the order to guarantee better results from therapeutics.

Medicament distributions systems with unitary doses (SDMDU) make it easy by due to daily review of patients treatment, supervising them when request (pharmaceutical intervention: IF)

However, it will be necessary IF recording to lately evaluate its impact, classified it and to overall encourage this activity

Nevertheless, it's pretty easy to prove how this contribution not only betters patient health but also reduces significantly treatment costs.

During four months we measure this IF.

Key words: *Pharmaceutical assistance (SDMDU)*

Introducción

Entre las distintas actividades clínicas que desarrolla el Servicio de Farmacia están las relacionadas con la prescripción farmacoterapéutica. Esta actividad permite identificar posibles problemas relacionados con la terapéutica farmacológica así como prevenirlos o resolverlos. El farmacéutico ejerce un papel importante optimizando las prescripciones para:

- minimizar el riesgo para los pacientes y aumentar así la calidad asistencial.
- conseguir un uso racional del medicamento.
- hacer que las prescripciones se adapten a la Guía Farmacoterapéutica (GFT).

Existen distintas maneras de comunicar las incidencias detectadas a los médicos prescriptores:

- cumplimentación de impresos específicos diseñados con este fin. Han demostrado limitaciones: no llegan a su destino, no se incluyen en la Historia Farmacoterapéutica del paciente. (1)
- intervención escrita en la Orden Médica (OM) que se genera en el Servicio de Farmacia en el Sistema de Distribución de Medicamentos en Dosis Unitaria (SDMDU) con todas las prescripciones del paciente y que recibe el médico.

Esta última actividad se realiza en nuestro hospital diariamente al revisar las OM y los Mapas Horarios (ME) de todas las camas que están en Dosis Unitaria. Dada la importancia y el tiempo que esto ocupa decidimos estudiar las intervenciones farmacéuticas durante un periodo de tiempo. No se incluyen las intervenciones sobre prescripciones de nutrición parenteral o citostáticos que siguen una vía distinta.

Tras recogerlas se clasifican y se toman medidas para introducir si es necesario mecanismos de mejora.

Material y métodos

Ámbito de estudio: 357 camas incluidas en el SDMDU implantado en todas las unidades clínicas excepto UCI, Reanimación, Urgencias y Neonatos.

Periodo de estudio: 4 meses, desde noviembre del 98 hasta febrero del 99.

El SDMDU es el método más seguro de distribución de medicamentos reduciendo los errores de medicación considerablemente (2). Permite la edición de OM y MH a partir del registro diario de las prescripciones del médico. El farmacéutico valida ambos documentos interviniendo en caso necesario de la siguiente forma:

- Si es urgente se pone en contacto telefónicamente con el médico dejando constancia en la OM o bien
- Se notifica por escrito en la OM. Esto hace que el médico que recibe diariamente esta OM pueda acceder con facilidad a la información remitida por el farmacéutico con referencia a las prescripciones.

Diseñamos una hoja donde se recogieron los datos de todas las IF tales como: fecha, servicio, tipo de incidencia, grupo farmacoterapéutico, y respuesta a la IF.

Posteriormente se agruparon en los siguientes apartados:

1. Errores de OM

Se consideran como tales las prescripciones ilegibles o aquellas en las que no consta vía, frecuencia o dosis y también cuando existe un medicamento pautado por dos vías distintas (oral e intravenosa) excepto en algunas excepciones cuando es pautado por ambas vías por diversos motivos.

2. Cambios para la correcta administración del medicamento

Son las IF encaminadas a la correcta administración de los medicamentos sugiriendo cambios de dosis, vía, frecuencia.

3. Terapia antimicrobiana

Se pretende con ello una racionalización en el uso de la terapia antimicrobiana.

4. Utilización de Ketorolaco

Desde noviembre de 1996 se realiza IF sobre la prescripción de ketorolaco de forma que se adapte a las recomendaciones de la Comisión Nacional de Farmacovigilancia debido al perfil de efectos adversos graves que presenta. Se envía información escrita a los médicos y se les sugiere la interrupción del tratamiento por vía oral tras cinco días y por vía intravenosa tras dos días.

5. Duración del tratamiento

En este apartado se hace referencia tanto a la terapia secuencial como a la duración de tratamientos que nos parecen poco adecuados.

Con respecto a la terapia secuencial se editó en 1997 un Boletín informativo en la que se explicaba cuál es el objetivo principal de dicha terapia: promover la correcta utilización de medicamentos, siendo un mecanismo eficaz para contener el gasto (3) (en nuestro hospital el consumo de antimicrobianos supone más del 21% del gasto de medicamentos).

El farmacéutico recomienda el cambio de vía intravenosa a oral cuando se cumplen una serie de criterios preestablecidos:

- en relación al paciente: absorción gastrointestinal adecuada, está recibiendo alimentos y/o medicamentos por vía oral o por sonda nasogástrica y no presenta vómitos ni diarrea.
- en relación a la patología: situación clínica estable con mejoría de los síntomas de la enfermedad.

6. Aminoglucósidos

La Comisión de Infecciones del Hospital recomendó en 1997 la administración de aminoglucósidos en Dosis única diaria de 3 a 5 mg/kg/día y se editó un Boletín informativo indicando las ventajas (mayor efecto bactericida, mayor efecto postantibiótico, altas concentraciones en tejidos de difícil acceso, reducción de la resistencia adaptativa de la bacteria al antibiótico, igual o menor riesgo de nefro y/o ototoxicidad) y limitaciones (pacientes pediátricos, inmunodeprimidos, con insuficiencia renal, endocarditis o embarazadas) (4). A pesar de ello creemos que se siguen pautando en algunos casos terapias de administración cada 8 h. en pacientes susceptibles de dosis única (adultos menores de 65 años con función renal normal). Por ello desde Farmacia se indica que valoren el cambio a esta nueva forma de dosificación.

7. Medicamentos no incluidos en GFT

Se recogen todas las IF sobre medicamentos no incluidos en la Guía Farmacoterapéutica.

Las respuestas recogidas se clasificaron como aceptadas, no aceptadas o no válidas. Englobamos en respuestas no válidas aquellas IF que se reciben en Farmacia sin contestación debido a que el paciente se va de alta, a que el médico no revisa por cualquier motivo la OMO bien no responde nada.

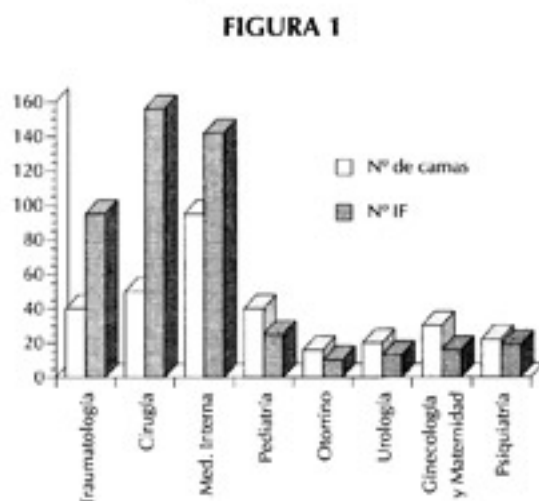
Resultados

El total de intervenciones realizadas durante el periodo de estudio fue de 488.

El promedio de intervenciones por día fue de 5,08. Éste se asemeja a los trabajos publicados en España en hospitales con SDMDU: 5,58 (5) pero está muy lejos de los resultados obtenidos en los hospitales americanos: 18, 4(6).

De todas formas creemos que es difícil comparar los datos de las IF realizadas en los distintos Hospitales ya que existen diferencias considerables en la metodología empleada.

Intervenciones por Servicio: los resultados se muestran en la figura 1.



El mayor número de IF se realizó en el Servicio de Cirugía seguido de Medicina Interna y Traumatología. Esto se explica ya que son las Unidades Clínicas con mayor número de camas.

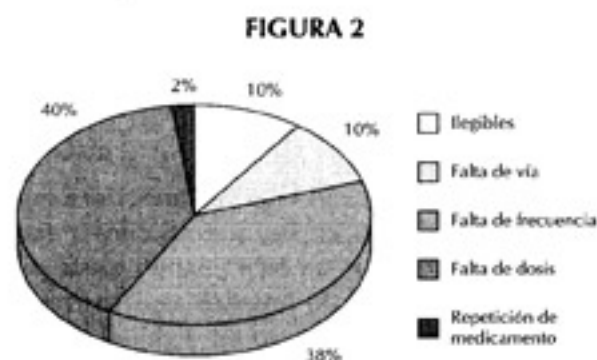
Durante el periodo de estudio se han realizado IF en todas las Unidades Clínicas. Los resultados de las IF se muestran en la tabla 1.

El 54,68% de las IF fueron aceptadas. Esto es superior a otras publicaciones (7) donde el 49% fueron aceptadas.

La IF con mayor aceptación fue la utilización de ketorolaco y el menor grado de aceptación se produjo en las intervenciones sobre medicamentos no incluidos en la GFT.

1. Errores en OM

- Las IF recogidas aquí suponen el 10,64% del total de las IF. Los resultados se muestran en la figura 2.



- La falta de dosis ha sido el error más frecuentemente cometido (40%). En estos casos al igual que cuando no se especifica frecuencia (38%) o vía (10%) se transcribe con la pauta más habitual indicando que lo confirmen o cambien. Esto hace que el grado de aceptación sea elevado, ya que aunque no se indique lo normal es que quieran la pauta más común.
- En el caso de prescripciones ilegibles (10%) se trata siempre de localizar al médico en el momento en que se recibe en el Servicio de Farmacia para que corrija la OM. Si no es posible ponerse en contacto en ese momento no se envía nada hasta obtener respuesta.

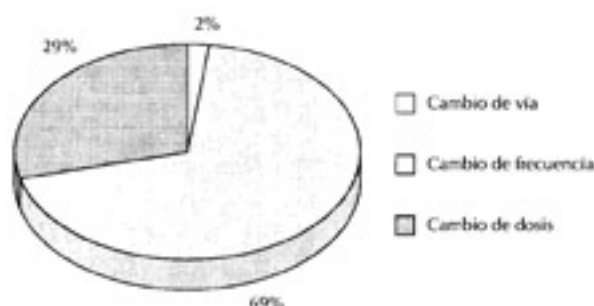
TABLA 1

	Número de IF	%	Aceptación (%)
1. Errores en OM	49	10,04	61,62
2. Cambios para la correcta administ. de medicamentos	96	19,67	58,33
3. Terapia antimicrobiana	11	2,25	55,55
4. Utilización de ketorolaco	53	10,86	73,58
5. Duración del tratamiento	95	19,46	48,42
6. Administración de aminoglucósidos en dosis única	68	13,93	51,47
7. Medicamentos no incluidos en GFT	116	23,77	33,62

2. Cambios para la correcta administración de medicamentos

- La mayor parte de las intervenciones realizadas en este apartado sugerían cambios en la frecuencia de administración de los medicamentos (69%). Figura 3.

FIGURA 3



Hemos de destacar que un número elevado de ellas se realizaron sobre el lactitol, ya que existe una tendencia a administrarlo cada 12 h. siendo la pauta correcta una sola dosis con la comida cuando se administra para el estreñimiento. Esto puede ser debido a la sustitución de otro principio similar por éste que tenía una posología distinta.

Otro error detectado con frecuencia es la confirmación varios días de la frecuencia preoperatoria del lorazepam.

- Las IF para cambios de Dosis (29%) se realizaron cuando éstas nos parecían poco adecuadas o cuando se deben ajustar a las formas farmacéuticas existentes en el mercado.

3. Terapia antimicrobiana

Los antibióticos constituyen uno de los grupos farmacológicos más importantes dentro de la terapéutica hospitalaria debido a su elevado consumo y a los problemas derivados de su uso inadecuado (aparición de resistencias, efectos adversos, posibilidad de fracaso terapéutico, etc.).

Las IF realizadas en este apartado fueron 11 y se engloban en dos tipos:

- sugiriendo cambio de tratamiento antibiótico: 3.
- pidiendo confirmación del uso de varios antimicrobianos conjuntamente: 8.

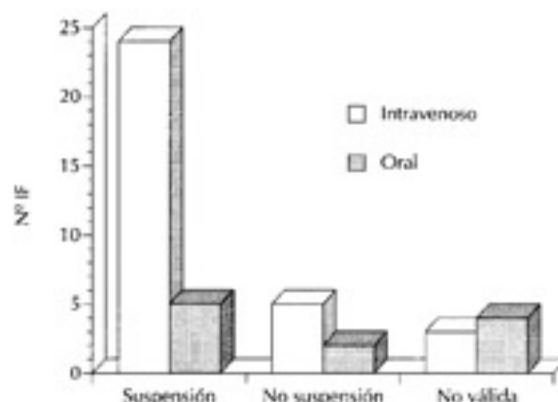
La preocupación de los facultativos ante las infecciones es quizá el motivo que dificulte la

aceptación (55,55%) de la IF que supondría en algunos la suspensión de alguno de los antibióticos.

4. Utilización de Ketorolaco

Existe un alto grado de aceptación en las IF con respecto a la duración de los tratamientos con Ketorolaco 73,58% (figura 4). A ello ha contribuido el alto grado de información que llega a los médicos desde el Servicio de Farmacia que insiste constantemente en el grave perfil de reacciones adversas que presenta. A pesar de ello la suspensión voluntaria por parte de los médicos es prácticamente nula siendo necesaria la intervención del farmacéutico que es todavía más importante en los pacientes que presenten factores de riesgo asociados como tratamiento con anticoagulantes, mayores de 65 años y pacientes en tratamiento con otros AINEs.

FIGURA 4



5. Duración del tratamiento

- La terapia secuencial se ha aplicado sobre aquellos medicamentos que presentan buena biodisponibilidad oral y que están disponibles en formulaciones para la vía oral y parenteral. También en aquellos casos en los que se puede sustituir el medicamento intravenoso por otro oral distinto pero de características similares.

Los medicamentos sobre los que se ha intervenido se muestran en la tabla 2 con una aceptación del 53,5%.

Es importante insistir en este apartado ya que además del ahorro en medicamentos antes mencionado presenta otras ventajas:

TABLA 2

	Número de IF aceptadas	Número de IF no aceptadas	Número de IF no válidas
Amoxicilina/clavulanico	16	8	4
Cefazolina (por cefalexina)	13	12	4
Ciprofloxacino (por ofloxacino)	3	3	0
Clindamicina	2	0	2
Diacepam	0	2	0
Metamizol	3	0	0
Metronidazol	3	1	0
Omeprazol	6	3	0
Paracetamol	1	0	0
Ranitidina	0	1	1
Total	47	30	11

1. El cambio en la vía de administración mejora la calidad de vida del paciente ya que aumenta su movilidad y comodidad y disminuye las reacciones adversas asociadas a esta vía de administración.
 2. Disminución de la estancia hospitalaria. Se posibilita el alta precoz del paciente que puede seguir con tratamiento domiciliario.
 3. Menor consumo de recursos, medido en el tiempo que enfermería destina a la administración de medicamentos.
 4. No hay costes en material para su administración: jeringas, agujas y sistemas.
- También se ha intervenido sobre otros tratamientos cuya duración nos parecía poco adecuada ya que se prolongaba más de lo habitual en un total de 7 casos de los cuales 2 fueron aceptadas, 2 no y en 3 casos no hubo respuesta.

6. Aminoglucósidos

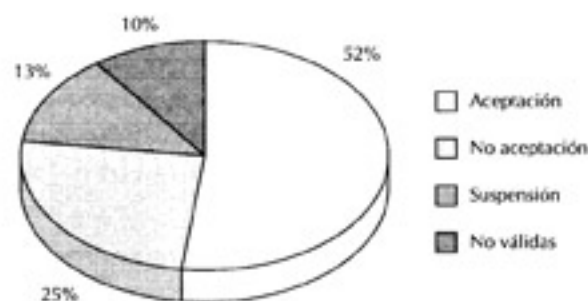
La dosis única diaria supone la sustitución del esquema tradicional de administración cada 8 h. por la administración una sola vez al día.

Dado que el número de pautas de administración cada 8 h. sigue siendo elevado desde

Farmacia se interviene en todos aquellos pacientes susceptibles de cambio.

Los resultados obtenidos se reflejan en la figura 5.

FIGURA 5



El grado de aceptación es mayor del 50% por lo que consideramos oportuno seguir insistiendo ya que además sólo en un 25% de los casos no se pudo realizar el cambio.

Con esta nueva pauta de administración además de las ventajas antes comentadas hay que destacar:

- Disminuye las molestias para el paciente.
- Disminuye la carga de trabajo para enfermería.
- Existe un menor costo asociado a los medicamentos.

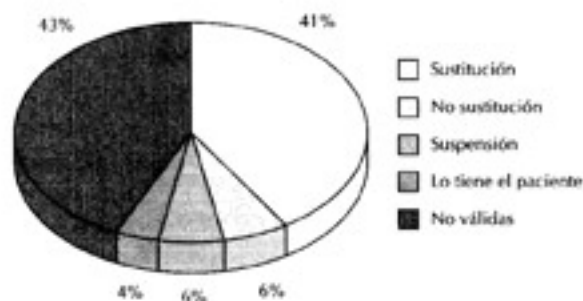
7. Medicamentos no incluidos en la Guía Farmacoterapéutica

Existe una Guía Farmacoterapéutica cuya última edición se realizó en diciembre de 1998 a la que se deben ajustar las prescripciones. Si se desea solicitar algún medicamento no incluido en dicha GFT es necesario solicitarlo al Servicio de Farmacia en unos impresos específicos que existen y que se mandan habitualmente con la OM donde se deja constancia para que no haya problemas en caso de extravío de dicho documento.

Los medicamentos no incluidos en la GFT han supuesto el mayor número de IF: 116 (23.77%). Esto es similar a lo encontrado en otras publicaciones (5).

El Servicio de Farmacia sugirió el cambio a otros similares o pidió justificación para su adquisición. Los resultados se muestran en la figura 6.

FIGURA 6



En un 41% de los casos se ajustaron las prescripciones a la GFT. Nos llama la atención, sin embargo el alto grado de respuestas no válidas (43%). Creemos que esto es debido a que el paciente trae la medicación de su casa pero no se indica a la Farmacia ya que no es necesaria su adquisición. Esto se ha podido comprobar en algunos casos cuando se pregunta al ATS de la planta o cuando al enfermo se le acaba la medicación. Sería importante en cualquier caso averiguar la causa de la no respuesta y conocer el tratamiento completo para poder pautarlo en la OM y así figure en la Historia Farmacoterapéutica del paciente.

En los casos de no sustitución (6%) se procede siempre que haya una justificación por parte del

médico en el impreso específico antes mencionado, a su adquisición a almacenes farmacéuticos.

Conclusiones

- Es importante la IF en el SDMDU ya que el médico accede fácilmente a la información remitida por el farmacéutico y se evita así la generación de otros documentos.
- A pesar del alto grado de información que reciben los médicos de determinadas cuestiones (aminoglucósidos en dosis única, duración de los tratamientos con ketorolaco, etc.) es necesario la IF para que modifiquen las pautas.
- Dado que sólo el 2,25% de las IF se han realizado sobre el uso de antimicrobianos y éstos suponen uno de los grupos más importantes deberíamos realizar un mayor seguimiento de la terapia antimicrobiana (prescripción de antibióticos de uso restringido, duración global del antibiótico, adecuación de las dosis).
- El mayor número de IF se ha realizado sobre medicamentos no incluidos en la GFT por tanto es importante que los médicos la conozcan y se ajusten a ella.
- No hemos calculado el ahorro que supondrían determinadas IF (terapia secuencial, duración de tratamientos) pero sería interesante calcularlo en posteriores trabajos teniendo en cuenta el costo asociado a la de la interrupción de la terapéutica.
- Consideramos conveniente la posibilidad de que el programa informático de Dosis Unitaria permita la edición agrupada de todas las IF y dicha información pueda obtenerse de forma retrospectiva. Esto se ha puesto en práctica aumentando en número de IF recogidas que se analizarán en próximos estudios.
- Diversos autores hablan de la conveniencia de que en las memorias del Servicio se incluya esta actividad (8).

Bibliografía

1. Prieto P, Iglesias A, Ruiz de Velasco E, et al. Intervención farmacéutica en la prescripción de medicamentos. XLI Congreso de la SEFH. Sevilla 1996.

2. Buil-Lavilla The Pharmacotherapy team in chronic diseases management. En: Luscombe PK, Husson MC, Caramona M. Progress in Clinical Pharmacy. Lisboa. European Society of Clinical Pharmacy 1996.
3. Martínez Vazquez MJ, Casto Núñez I, Inaranja Bobo Mt et al. Análisis coste/efectividad de la implantación de un programa de terapia secuencial con antibióticos. Farm Hosp 1997;21(2):99-110.
4. Munckhof WJ; Grayson ML, Turnige JD. A meta-analysis of studies on the safety and efficacy of aminoglycosides given either once or a divided doses. J. Antimicrob Chemother 1996;37(4):645-63.
5. Company D, Grau S, Monterde J, et al. Análisis de las intervenciones farmacéuticas realizadas a través del Sistema de Distribución de Medicamentos en Dosis Unitaria. Farmacia Hospitalaria 1998; 22(1);11-15.
6. Kasperek MM, Wtemore RW. Pharmacist clarification of medication orders as a pharmacy management tool. Amj Hospital Pharmacy.
7. Cuenca Cañas M^o L, Aguilar Navarro T, Desongles Corrales T, Hathiramani Sánchez M, Rabno García AI. Cambios en la terapia tras la intervención del farmacéutico. Farmacia Clínica Vol 15 N° 2 marzo 1998:76-82
8. Zimmerman CR, Smolarek RT, Steveson JG. Peer review and continuous quality improvement of pharmacist clinical interventions. Am J Health Syst. Pharm 1997; 54: 1.722-27.

Análisis global de la calidad en un Hospital terciario

Rev. O.F.I.L. 2001, 11; 3: 25-31

GARCÍA CORTÉS E. (1), RODRIGO MONTALT A. (2), CARBAJAL DE LARA JA. (3),
CARMONA GARCÍA PM. (4), FONT NOGUERA I. (5).

1. Dra. en Farmacia. Residente de segundo año. Servicio de Farmacia. Hospital Universitario La Fe.
2. Licenciada en Farmacia. Master en Farmacoterapia (Escuela Valenciana de Estudios en Salud y Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Facultad de Farmacia, Universidad de Valencia).
3. Dr. en Farmacia. Especialista en Farmacia Hospitalaria. Servicio de Farmacia. Hospital Universitario La Fe.
4. Licenciado en Farmacia. Residente de segundo año. Servicio de Farmacia. Hospital Universitario La Fe.
5. Dra. en Farmacia. Jefe de sección. Servicio de Farmacia. Hospital Universitario La Fe.

Resumen

El objetivo de este trabajo es mejorar la distribución individualizada de medicamentos desde la perspectiva técnica y de actuación farmacéutica en la identificación, prevención y resolución de problemas relacionados con los medicamentos.

Se evaluó la calidad de la prescripción, transcripción a la historia farmacoterapéutica y dispensación de medicamentos. Se definieron diversos criterios, se calcularon indicadores y los resultados fueron comparados con los estándares establecidos.

La calidad de la cumplimentación de las hojas de tratamiento fue similar al estándar. La prevalencia de error de transcripción fue del 2,5%, inferior al estándar (5%) y el porcentaje de error de dispensación fue del 3%, superior al estándar (2%).

Durante el periodo de estudio se identificaron 31 problemas relacionados con el medicamento, siendo aceptadas únicamente el 64,5% de las recomendaciones del farmacéutico. Es necesario una mayor dedicación e integración en el equipo asistencial para mejorar los resultados en esta actividad farmacéutica.

Palabras clave: *Mejora de calidad, Criterios y estándares, Problemas relacionados con la medicación, Intervención farmacéutica.*

Correspondencia:
Eva García Cortés. Servicio de Farmacia
Hospital Universitario La Fe.
Avda. Campanar nº 21, 46009 Valencia
Tlf: 96 386 81 16. Fax: 96 398 73 47
E-mail: egarciacor@sefh.es

Global quality analysis in a tertiary Hospital

Summary

The aim of this study is the improvement of individualised drug distribution by analysis of technical elements quality and pharmaceutical intervention in identification, prevention and resolution of drug related problems. The analysis included assessment of the prescription, transcription and drug delivery. We defined several criteria, calculated indicators and compared the outcomes with settled standards.

Quality of treatment orders performance was similar to standard levels. Prevalence of transcription error was 2,5% under standard (5%) while percentage of delivery error was 3% over standard (2%).

31 drug related problems were identified during the study period and the accepted recommendation was 64,5%. In order to increase this percentage a greater dedication and participation of the health care team is needed.

Key words: *Quality improvement, Criteria and standards, Drug related problems, Pharmaceutical intervention.*

Introducción

Los programas de calidad se desarrollan para mejorar un servicio que se está prestando, siendo sus procedimientos cíclicos: definir la calidad deseada, analizar la realidad con el fin de determinar desviaciones respecto a los estándares predeterminados, instaurar medidas de mejora y reevaluar¹.

Esta filosofía de mejora continua, está presente en muchos Servicios de Farmacia de nuestro país que, con la finalidad de mejorar la asistencia al paciente, han desarrollado programas de calidad internos aplicados a la distribución individualizada de medicamentos por dosis unitarias (DIMDU) desde la perspectiva de los problemas técnicos y de funcionamiento del propio proceso²⁻⁵.

Ahora bien, las nuevas perspectivas de la profesión farmacéutica que evoluciona desde actividades orientadas al medicamento, hacia la provisión responsable de un tratamiento farmacológico óptimo que mejore la calidad de vida del paciente⁶⁻⁷, determina que, sea el paciente y no el medicamento, el eje sobre el que giren las decisiones y acciones del farmacéutico⁸. En este sentido la DIMDU, frente al sistema tradicional de dispensación por stock a unidad de hospitalización, permite conocer y evaluar las oportunidades de error relacionadas con la medicación

y sobre todo, hace posible que el farmacéutico conozca el perfil farmacoterapéutico del paciente, fundamental para que pueda participar en la provisión del tratamiento farmacológico más adecuado⁹⁻¹⁰.

La documentación de las actuaciones farmacéuticas es decisiva para demostrar, en términos de calidad asistencial, el valor de la atención farmacéutica en el sistema sanitario¹¹⁻¹⁴. En este sentido, y con objeto de poder evaluar las actuaciones del farmacéutico sobre el tratamiento de los pacientes y cómo su aportación mejora la calidad de la utilización de medicamentos, pensamos que es necesario establecer algún tipo de indicador que refleje su actividad en el ámbito terapéutico¹⁵⁻¹⁸.

En consecuencia, el objetivo de este trabajo consiste en evaluar y mejorar la calidad global de la DIMDU en el Servicio de Farmacia del Hospital de Rehabilitación (HR) del Hospital Universitario la Fe a través de: a) la obtención de la prevalencia de errores de medicación como indicadores de calidad de carácter técnico (procesos de prescripción, transcripción y de preparación de medicación) y, b) del análisis de la actuación del farmacéutico durante el proceso de validación de la prescripción médica como primer paso para identificar y resolver Problemas Relacionados con el Medicamento (PRM).

Métodos

El presente estudio se ha realizado desde el 15 de enero hasta el 31 de mayo de 1999 en el Hospital de Rehabilitación (HR) perteneciente al complejo hospitalario del Hospital Universitario La Fe de Valencia, que es terciario y de referencia en la Comunidad Valenciana.

El HR posee 314 camas distribuidas en 12 unidades de hospitalización (Lesionados Medulares, Cirugía Ortopédica y Traumatológica, Cirugía Maxilofacial, Unidad de Sépticos, Rehabilitación, Psiquiatría, Cirugía Plástica y Quemados) una sala de Reanimación y nueve quirófanos. La farmacia del HR funciona de 8-15 horas los días laborables y en ella trabajan tres auxiliares de enfermería, cuatro enfermeras y un farmacéutico. Las actividades que se desarrollan son gestión y dispensación de medicamentos, elaboración de fórmulas magistrales y participación en cinco comisiones del hospital. El farmacéutico (jefe de sección) comparte su tiempo con la farmacia del almacén general. Un residente colabora en el trabajo diario del HR durante tres meses al año.

En el período enero-marzo de 1999, la DIMDU atendía a Lesionados Medulares y Cirugía Ortopédica y Traumatológica, un total de 144 camas que se redujeron a 98 en abril-mayo, por reajuste establecido en el plan de modernización del HR.

Los elementos principales que configuran la DIMDU de este hospital está recogido en el diagrama de flujo¹⁹ de la figura 1. El proceso comienza con la recepción por las auxiliares de enfermería del Servicio de Farmacia de las hojas de tratamiento y las hojas de medicación. Las hojas de tratamiento son las transcripciones realizadas por enfermería de unidad de hospitalización de la prescripción médica escrita en la hoja de ingreso, hoja de curso clínico y de interconsulta, fundamentalmente. La Unidad de Lesionados Medulares es la única donde el médico prescribe en la hoja de medicación. En el HR ningún proceso del diagrama está informatizado.

Evaluación de la calidad técnica de la DIMDU

La evaluación de la calidad técnica de la DIMDU se ha realizado a tres niveles: prescripción, transcripción a la historia farmacoterapéutica y preparación de la medicación. Tal y como se muestra en la tabla 1, se han establecido

FIGURA 1
Diagrama de flujo. Distribución individualizada de medicamentos en dosis unitarias (HR-99)



unos criterios y se han definido unos indicadores a cada uno de los cuales se le ha asignado un estándar de acuerdo a la bibliografía existente en esta área y según criterios propios^{3-5, 20-22}.

Para la obtención de los datos se diseñó la "Hoja de registro de intervenciones", encuesta que realizaba el farmacéutico del HR al personal de enfermería sobre las incidencias y aclaraciones en los tratamientos recibidos y en la preparación de carros. De igual modo, el farmacéutico registraba también los errores de transcripción detectados durante la revisión diaria de tratamientos.

TABLA 1
Indicadores de evaluación de calidad de la DIMDU

NOMBRE DEL INDICADOR	CRITERIOS	CÁLCULO DE INDICADORES	ESTÁNDAR
Descripción datos del paciente	La prescripción consta de los datos de identificación (nombre, nº de historia) y localización (habitación y cama) del paciente	$\frac{\text{Nº de prescripciones incorrectas en cuanto a datos del paciente}}{\text{Nº total de prescripciones}} \times 100$	5%
Descripción del tratamiento	La prescripción consta de nombre del medicamento, forma farmacéutica, posología y vía de administración como mínimo y de forma legible	$\frac{\text{Nº de prescripciones incorrectas en cuanto a datos del medicamento}}{\text{Nº total de prescripciones}} \times 100$	5%
Transcripción de la prescripción	La historia farmacoterapéutica es la transcripción de la prescripción médica que realizan las enfermeras del Servicio de Farmacia. El farmacéutico la valida y deja su rúbrica antes de la dispensación a las unidades de hospitalización	$\frac{\text{Nº de prescripciones incorrectas transcritas}}{\text{Nº total de prescripciones}} \times 100$	5%
Preparación de carros	La preparación de los carros la realizan las auxiliares de enfermería del Servicio de Farmacia exactamente según las historias farmacoterapéuticas. La revisión por las enfermeras se efectúa antes del reparto a las unidades de hospitalización	$\frac{\text{Nº de medicamentos incorrectamente preparados}}{\text{Nº total de medicamentos preparados}} \times 100$	2%

Evaluación de la actuación farmacéutica

El programa de atención farmacéutica que se desarrolla en el HR se basa en la resolución y prevención de PRM potenciales o reales que se identifican en el proceso de revisión de las historias farmacoterapéuticas. Los PRM se clasifican de acuerdo a las 8 categorías de Hepler y Strand²³. No se considera como PRM la sustitución de medicamentos no incluidos en la Guía Farmacoterapéutica puesto que creemos no supone una mejora en el tratamiento del paciente y para estos casos hay establecido un algoritmo de actuación. La actuación farmacéutica se evaluó en función del tipo, de su idoneidad y de su repercusión en el paciente según metodología de Jiménez y Climente¹¹.

Los datos para este estudio se han obtenido de las "Hojas de actuación farmacéutica" que cumplimenta el farmacéutico del HR cada vez que detecta un PRM y lo comunica al profesional médico y/o de enfermería.

Resultados y discusión

Desde el 15 de enero hasta el 31 de mayo, se recibieron en el Servicio de Farmacia del HR

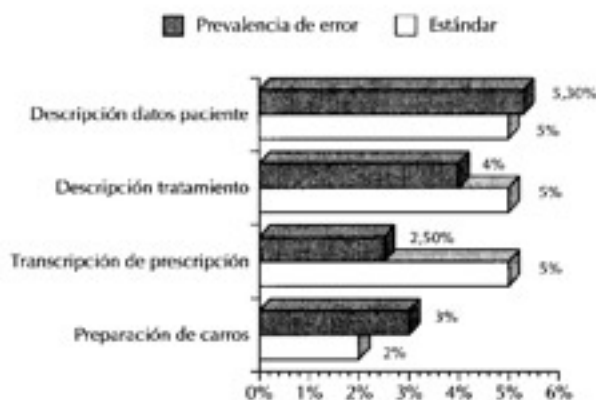
3.815 hojas de tratamiento correspondientes a 1.223 pacientes, de las cuales se analizaron 1.289 (33,8%). Esta muestra constituye el 100% de las hojas de tratamiento recibidas a lo largo de 46 días escogidos en función de la disponibilidad de tiempo del farmacéutico del HR. El análisis de estas 1.289 hojas de tratamiento ha supuesto la revisión de 5.865 medicamentos.

Indicadores de calidad de la DIMDU

Los resultados obtenidos al aplicar los indicadores de calidad establecidos se exponen en la figura 2. En general, las prevalencias de errores obtenidas son aceptables y se acercan a los estándares propuestos.

Se observa que la identificación del paciente es más problemática que la del propio medicamento, generando incluso más consultas a las unidades de hospitalización, las altas o ingresos no comunicados a farmacia que la falta en sí de datos del paciente. Como medida correctora se plantea potenciar el uso de las etiquetas de identificación de pacientes que dispone la sala, así como la informatización del DIMDU y su conexión con admisión.

FIGURA 4
Resultados de los indicadores de calidad de la DIMDU



El porcentaje de prescripciones incorrectas en cuanto a datos del medicamento es inferior al estándar propuesto. Un aspecto que no se ha tenido en cuenta a la hora de definir este indicador, y que es exigido por la legislación española para considerar como válida una prescripción, es la firma del médico prescriptor. Seguramente, si a este criterio le hubiésemos exigido además la legibilidad, los resultados obtenidos no hubieran sido tan óptimos. La prescripción o la transcripción de tratamientos informatizada se plantea como método para mejorar los aspectos formales y terapéuticos, ya que se dotaría de bases de datos de pacientes y sistemas de criterios de utilización de los medicamentos incluidos en la Guía Farmacoterapéutica del hospital²⁴. No obstante, en nuestro hospital es prioritario la prescripción normalizada en un único documento en la que los médicos conocieran toda la medicación del paciente. Esta propuesta facilitaría la labor a enfermería y cumpliría un requisito legal: esto es, el Servicio de Farmacia dispensa a partir de la prescripción médica.

Durante el periodo de realización del estudio, enfermería era conocedora del mismo y quizás esto llevase a un mayor esmero en la transcripción e incluso al aumento de consultas a la sala en caso de dudas, de ahí que los resultados obtenidos sean tan óptimos (prevalencia de error de transcripción de 2,5%). No ocurre lo mismo con las auxiliares, pues a pesar de ser también conocedoras del estudio, se observa una prevalencia de error de la preparación de los carros superior al estándar (3% frente al 2%). En cualquier caso, pensamos que este defecto de calidad técnica es de tipo estructural, puesto que los carros de

medicación se preparan junto a la ventana de atención al usuario lo cual provoca un menor cuidado en la realización del trabajo, más aún, si pensamos que al mismo tiempo este personal sigue recogiendo hojas de tratamiento y reponiendo el almacenillo de unidosis. En consecuencia, se plantea como prioritario optimizar la distribución del espacio de la farmacia del HR para crear zonas específicas de trabajo así como mejorar la ordenación de tareas del personal (atención al usuario, reposición de unidosis, etc.).

Actuación farmacéutica

El perfil de PRM identificados por el farmacéutico en el proceso de comprobación de las historias farmacoterapéuticas se muestra en la tabla 2.

TABLA 2
Perfil de problemas relacionados con los medicamentos (PRM)

Categoría de PRM	n (%)
1. Indicación no tratada	-
2. Medicamento no indicado	14 (45,2)
3. Medicamento inadecuado	3 (9,7)
4. Incumplimiento	-
5. Dosis baja	-
6. Dosis alta	1 (3,2)
7. Reacción adversa	6 (19,3)
8. Interacción	7 (22,6)
TOTAL	31 (100)

En el 45,2% de los casos se han identificado problemas relacionados con medicamentos no indicados, fundamentalmente duplicidades de benzodiazepinas y ansiolíticos, y duración de antibioticoterapia ya que se trata de pacientes quirúrgicos. Le siguen los PRM debido a interacciones entre medicamentos con un 22,6% de los casos, concretamente los del tipo amiodarona-digoxina pues son pacientes mayoritariamente geriátricos. PRM tales como incumplimiento e indicación no tratada, son difícilmente valorables por el farmacéutico desde el Servicio de Farmacia.

Durante el periodo de estudio el farmacéutico sólo ha actuado en 31 ocasiones. Esta baja participación y el grado de aceptación obtenido por

el farmacéutico en sus recomendaciones (64,5%), puede explicarse porque la mayoría de las recomendaciones encaminadas a garantizar la seguridad terapéutica, como son, la suspensión del medicamento y la monitorización de niveles plasmáticos, no son fielmente valorables desde la historia farmacoterapéutica de farmacia. Por otra parte, el programa de actuación farmacéutica se inició a finales de 1998 y no existía suficiente credibilidad del farmacéutico en el hospital para el propósito de participación en la terapéutica. En consecuencia, proponemos que el farmacéutico visite con más frecuencia las unidades de hospitalización para tener oportunidad de resolver consultas y de integrarse en el equipo asistencial.

En cuanto a la idoneidad clínica de la actuación farmacéutica según el resultado en el paciente (tabla 3), en un 48,4% se clasificó como "importante pero sin mejora del cuidado del paciente" y en un 22,6% como "importante con mejora del cuidado del paciente". Consideramos que el 29% de actuaciones del farmacéutico clasificadas de "sin importancia para el cuidado del paciente" es un porcentaje elevado y esperamos que a medida que tengamos más experiencia en la identificación y resolución de PRM y, sobre todo, seamos capaces de integrarnos en el equipo asistencial, nuestras intervenciones tengan un mayor impacto clínico. No se ha estudiado la correlación entre la idoneidad clínica y la aceptación de la recomendación.

TABLA 3
Resultados en el paciente¹¹

Idoneidad clínica de la actuación farmacéutica	n (%)
Negativa	-
Sin importancia para el cuidado del paciente	9 (29)
Importante pero sin mejora del cuidado del paciente	15 (48,4)
Importante con mejora del cuidado del paciente	7 (22,6)
Muy importante evitando fallo de órgano vital o reacción adversa grave	-
Potencialmente evita muerte del paciente	-

Para concluir, podemos indicar que este trabajo ha permitido introducir mejoras en la DIMDU como la normalización de la prescripción médica en junio de 1999 (con el apoyo de la Dirección del RH y la colaboración de los equipos asistenciales) y la creación de una zona de preparación de medicación para la DIMDU. Esta mejora de calidad de los procesos técnicos es fundamental para la implantación de otras actividades clínicas dirigidas al paciente, aunque por el momento nuestra actuación sólo consista en proponer recomendaciones, valorando su aceptación por el médico. Todavía estamos lejos de participar en la farmacoterapia del paciente de forma cooperativa con el equipo asistencial, en base a la credibilidad y efectividad del farmacéutico, pero consideramos que la normalización de la actuación farmacéutica es ya un estándar de calidad dado los recursos mencionados.

Bibliografía

- Berwick D. Developing and testing changes in delivery of care. *Ann Intern Med* 1998; 128:651-656.
- Domínguez Alarcón P, Brime Rodríguez MC, Amador Soler A, González Fernández MA, Jiménez Caballero E. Indicadores de calidad en el área de dispensación de un hospital de 1.500 camas. *El farmacéutico hospitales* 1998; 94:12-16.
- Marco R, Huarte R, Navarro H, Guillamón I, Idoipe A, Mendaza M. Implantación de un programa de garantía de calidad en un sistema de dispensación de medicamentos en dosis unitarias. *Farm Hosp* 1993; 17:201-204.
- Navarro A, García C, Antón R, et al. Control de calidad del sistema de distribución de medicamentos por dosis unitarias en la unidad de hospitalización domiciliaria. *Farm Hosp* 1993; 17: 263-266.
- Ruiz López I, Martínez Seguí MJ, Sirvent Ochando M, Revert Molina-Niñirola A. La calidad formal de las prescripciones: estudio de un Hospital General con sistema de dosis unitarias. *Farm Hosp* 1992; 16:175-182.
- Hepler C, Strand L. Opportunities and responsibilities in pharmaceutical care. *Am J Health-Syst* 1990; 47: 533-543.
- ASHP statement on pharmaceutical care. *Am J Hosp Pharm* 1993; 50:1.720-1.723.
- Nimmo C, Holland R. Transitions in pharmacy practice, part 5: walkig the tightrope of change. *Am J Health-Syst Pharm* 2000; 57:64-72.

9. Lacasa C, Polo C, Andreu C, Roure C, Martínez J, Cot R. Detección de errores de medicación en hospitales. *Rev Calidad Asistencial* 1998; 13:92-100.
10. Ruano M, Jiménez E. Modelos de dispensación para mejorar la calidad en la atención al paciente. *Rev Calidad Asistencial* 1998; 13:136-140.
11. Jiménez Torres NV, Climente Martí M. La Atención Farmacéutica: premisa para la calidad asistencial. *Rev Calidad Asistencial* 1998; 13: 83-90.
12. ASHP Guidelines on a standardized method for pharmaceutical care. *Am J Health-Syst Pharm* 1996; 53:1713-1716.
13. Overhage J, Lukes A. Practical, reliable, comprehensive method for characterizing pharmacist's clinical activities. *Am J Health-Syst Pharm* 1999; 56:2.444-2.450.
14. Jiménez Torres NV, Climente Martí M, Font Noguera I, Ordoñas Baines JP. Formación clínica para el cuidado farmacéutico. *Cienc Pharm* 1996; 6: 29-43.
15. Bates D, Miller E, Cullen D, et al. Patient risk factors of adverse drug events in hospitalized patients. *Arch Intern Med* 1999; 159:2553-2560.
16. Dalton MF, Halvachs FJ. Overview of the JCAHO medication use indicators and IMSsystem. *Hosp Pharm* 1996; 31:1582-1592.
17. Llopis Salvia P, Albert Marí A, Sancho Chust V, Calipienso Martínez R, Jiménez Torres NV. Actuación farmacoterapéutica en el marco de un Programa de Atención Farmacéutica. *La Revista OFIL* 1999; 9: 40-59.
18. Llopis P, Quintana B, Soriano A, Sánchez A. Evaluación del nivel de concordancia en los intercambios terapéuticos propuestos en el área de dosis unitarias. XLIV Congreso S.E.F.H. Pamplona, 1999.
19. Grupo de trabajo constituido por responsables de Servicio de Farmacia Hospitalaria. Manual de calidad y procedimientos guía del servicio de farmacia de hospital. Barcelona: Colegio de farmacéuticos de Barcelona, 1998.
20. Grupo de trabajo constituido por la Vocalía de Hospitales del Consejo General de Colegios Farmacéuticos. Indicadores de garantía de calidad en farmacia hospitalaria. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, 1995.
21. Grupo de trabajo constituido por la Vocalía de Hospitales del Consejo General de Colegios Farmacéuticos. Criterios y estándares de práctica para servicios de farmacia hospitalaria. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, 1990.
22. Fraile MJ, Lacasa C, Santó MM, et al. Programa de garantía de calidad en el servicio de farmacia del Hospital de Barcelona (II). *Farm Hosp* 1998; 22:271-278.
23. Strand L, Morley C, Cipolle R, Ramsey R, Lamsam G. Drug-related problems: their structure and function. *Ann Pharmacother* 1990; 24: 1093-1097.
24. Johnson N. The use of technology to improve drug therapy outcomes. *Formulary* 2000; 35:65-70.

Prescripción Profiláctica de antibióticos en cirugía

Rev. O.F.I.L. 2001, 11; 3: 34-43

Q.F. CRISTINA AMELIA GELDRES MUÑOZ*, DR. JOSÉ JUÁREZ EYZAGUIRRE**

* Ex-Interna de Farmacia y Bioquímica (HNGAI)

** Profesor Principal de la Facultad de Farmacia y Bioquímica UNMSM

Hospital Nacional Guillermo Almenara

Irigoyen, EsSALUD-Facultad de Farmacia y Bioquímica UNMSM-PERÚ

Resumen

El uso profiláctico de antibióticos es uno de los medios que se utiliza para prevenir la infección post-operatoria, debido a que la mayoría de éstas son causadas por agentes endógenos. Sin embargo, existe el riesgo de suprimir la flora microbiana de órganos adyacentes, lo cual conlleva a complicaciones; razón por la cual los esquemas antibióticos para la profilaxis de las infecciones son materia de discusión.

El presente trabajo tiene como objetivo, determinar las características de prescripción profiláctica de antibióticos.

Este es un estudio de tipo descriptivo, transversal y prospectivo, se evaluaron 221 pacientes elegidos aleatoriamente, los cuales fueron encuestados indirectamente mediante su historia clínica y hoja farmacoterapéutica. La recolección de datos se llevó a cabo durante el primer bimestre de 1999 en el servicio de cirugía general del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen del Perú.

Se llegó a establecer que el médico utiliza como criterio para la elección de la terapia antibiótica, su experiencia clínica y algunas veces los análisis de laboratorio. En la mayoría de casos instituye un solo esquema profiláctico, el cual además se inicia posteriormente a la intervención quirúrgica como terapia empírica, pues no se comprueba la sensibilidad antibiótica; realizándose ésta sólo si el grado de infección es notoria. El tiempo de hospitalización contribuye a aumentar el riesgo de infección en pacientes.

Palabras clave: *Profilaxis antibiótica, infección post-operatoria, terapia empírica, sensibilidad microbiana.*

Profilactic prescription of antibiotics in surgery

Summary

Profilactic use of antibiotics is one of the means that is used to prevent post-operative infection, because most of them are caused by endogenous agents. However, there is a risk of suppressing the microbial flora of adjacent organs, this bears to complications and is the reason why antibiotic outlines for the prevention of infections is a matter to be discussed. The aim of this work is to determine the characteristics of prophylactic antibiotic prescription. This is a descriptive traverse and prospective study, 221 patients were evaluated in an aleatorily election, they were interviewed indirectly by means of their clinical history and pharmaco-therapeutical record. Sheet data was obtained during the first quarter of 1999 in the General Surgery Service at the Guillermo Almenara Irgoyen National Hospital Beacon EsSALUD of Peru.

It was established that doctors use as an approach for the election of the antibiotic therapy; his clinical experience and sometimes the laboratory analysis. In most of the cases, he/she stablishes a single prophylactic outline which also later begins on to the surgical intervention as empiric therapy, because he/she has not asses the antibiotic sensibility; being this carried out only if the infection degree is notorious. The time of hospitalization contributes to increase the infection risk in patients.

Key words: *Antibiotic prevention, post-operative infection, empiric therapy, microbial sensibility.*

Introducción

Las infecciones hospitalarias plantean a diario problemas al cirujano dada la constante variación de gérmenes responsables y la aparición continua de formas resistentes a los antibióticos, sobre todo cuando la utilización de éstos se hace sin el debido control y de manera excesiva (1). Por ello la quimioterapia profiláctica, debe basarse en la elección de antibióticos contra microorganismos que se cree contaminarán la herida, pues la mayoría de las infecciones son causadas por agentes endógenos. Estudios recientes nos indican que la eficacia de la profilaxis antibiótica depende de la presencia de concentraciones apropiadas del fármaco en el momento de la posible contaminación de la herida (2). La terapia antibiótica profiláctica no debe administrarse después del día de la operación, principio transgredido con frecuencia usando antibióticos más del tiempo necesario; incrementando el costo y la posibilidad de promover resistencia por las cepas de bacterias nosocomiales(3).

Uso terapéutico de antibióticos

Debe responder normalmente a estudios de sensibilidad microbiológica, siendo ideal no iniciarla antes de contar con dichos estudios, pues la terapia profiláctica antibiótica busca evitar la presencia de infecciones post-operatorias.

Objetivo general

Determinar las características de prescripción profiláctica de antibióticos, en los pacientes hospitalizados en el Servicio de Cirugía General del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irgoyen-EsSALUD, Perú.

Objetivos específicos

- Determinar los criterios médicos aplicados en la prescripción de los esquemas profilácticos, así como los esquemas profilácticos predominantes.
- Establecer cómo influye determinar la sensibilidad microbiana en la terapia antibiótica.

- Determinar cómo influye la estancia hospitalaria preoperatoria en la generación de infecciones hospitalarias.

Diseño metodológico

El presente trabajo es de tipo descriptivo, transversal y prospectivo. La recolección de datos se hizo entre 1° de enero al 28 de febrero de 1999, considerando pacientes de las cinco unidades del servicio de cirugía.

VARIABLES CUALITATIVAS: tipo de intervención quirúrgica, diagnóstico clínico, diagnóstico basado en pruebas de laboratorio, infección hospitalaria y sexo.

VARIABLES CUANTITATIVAS CONTINUAS: edad, costo, estancia hospitalaria y preoperatoria.

VARIABLES CUANTITATIVAS DISCONTINUAS: pacientes y esquemas antibiótico profiláctico.

- **Tipo de Intervención Quirúrgica.** Las intervenciones han sido clasificadas en cinco grupos para un mejor ordenamiento de datos, correspondiendo a la clasificación dada en "Fundamentos de Cirugía" de Cristóbal Pera (4):

I. Cirugía de la piel y del tejido subcutáneo.

II. Cirugía de los Sistemas arterial, venoso y linfático.

III. Cirugías del diafragma, pared abdominal, hernias, peritoneo, mesenterio, epiplón y espacio retroperitoneal.

IV. Cirugía del tubo digestivo.

V. Cirugía del tórax y de los órganos intratorácicos. Este tipo de intervención no se ha tomado en cuenta para el estudio por existir este servicio especializado.

- **Esquema antibiótico profiláctico.** Tratamiento con uno o más antibióticos utilizados en forma simultánea, cada esquema agregado significaba cambio de la terapia en conjunto (5).

La relación con el paciente fue por encuestas. Para obtener información se elaboró un cuestionario, el cual fue resuelto por medio de fuentes secundarias: Historias Clínicas y Fichas Farmacoterapéuticas.

CUADRO 1

GRUPO DE INTERVENCIÓN QUIRÚRGICA	NATURALEZA	PRE-OPERATORIO Y EN EL MOMENTO DE INDUCCIÓN		POST-OPERATORIO		NO SE ADMINISTRÓ	
		CASOS	%	CASOS	%	CASOS	%
I. Cirugía de la piel y tejido subcutáneo	Electivo	0	0	8	3,6	3	1,4
	Urgente	0	0	0	0	0	0
II. Cirugía de los Sistemas arterial, venoso y linfático	Electivo	1	0,4	4	1,8	1	0,4
	Urgente	0	0	0	0	0	0
III. Cirugía del diafragma, pared abdominal, hernias, peritoneo, mesenterio y epipión.	Electivo	5	2,3	32	14,5	3	1,4
	Urgente	0	0	1	0,5	0	0
IV. Cirugía del tubo digestivo	Electivo	30	13,6	86	38,9	4	1,8
	Urgente	8	3,6	35	15,8	0	0
TOTAL		44	19,9	166	75,1	11	5

CUADRO 2

Distribución de pacientes con infección de herida operatoria por Esquema de Tratamiento

ESQUEMA No. antibióticos	INFECCIÓN DE HERIDA OPERATORIA	
	CASOS	%
1	19	40,4
2	15	31,9
3	6	12,8
4 a +	7	14,9
TOTAL	47	100

CUADRO 3

Criterios médicos aplicados en la Prescripción Antibiótica

CRITERIOS UTILIZADOS	CASOS	%
CLÍNICA	88	41,9
CLÍNICA Y LABORATORIO	103	49
CLÍNICA Y MICROBIOLOGÍA	19	9,1
TOTAL	210	100

CUADRO 4

Distribución de pacientes según orden de cultivo

CULTIVO	CASOS	%
UROCULTIVO	7	3,2
SECRECIÓN DE HERIDA OPERATORIA	6	2,7
PUNTA DE CATÉTER	4	1,8
HEMOCULTIVO	2	0,9
OTROS	4	1,8
SUBTOTAL	23	10,4
NO SE ORDENÓ CULTIVO	198	89,6
TOTAL	221	100

Resultados

Se administró profilaxis antibiótica a 210 pacientes; 44 recibieron la dosis inicial antes de la operación, como al momento de la inducción. A 166 se les administró después de la operación y 11 no recibieron profilaxis antibiótica. En cuanto a la naturaleza de la intervención, hubo casos urgentes en las intervenciones del grupo de cirugías III y IV; en ambos casos se optó por una terapia profiláctica. En 8 de los casos de las intervenciones del tubo

digestivo, se administró un esquema de profilaxis pre-operatoria o en el momento de la inducción y, en 35 se optó por una terapia post-operatoria. En las intervenciones electivas en la cirugía del tubo digestivo, se presentó el mayor número de casos de esta naturaleza, siendo la terapia profiláctica post-operatoria la de mayor elección (cuadro nº 1). De los casos de infección de herida operatoria, el 40,4% tuvieron un solo tipo de esquema antibiótico profiláctico mientras el 59,6% tuvo que variar su esquema de tratamiento de 2-4 a más esquemas (cuadro nº 2).

El criterio clínico-laboratorio representa el 49,0% (103) de los casos, siendo el de menor frecuencia el clínico-laboratorio: 9,1% (19) (cuadro nº 3). En el cuadro nº 4 se aprecia que en el 10,4% (23) de los casos, se ordenó cultivo microbiológico durante la estancia hospitalaria, siendo la orden para urocultivo la más solicitada con 3,2% (7). Del total de cultivos realizados dieron positivo el 73,9% (17) de los casos, mientras que el 26,1% (6) fueron negativos. Por lo tanto solo se confirma el agente etiológico en 17 casos de los 221 pacientes estudiados, es decir 7,7% del total (cuadro nº 5). De los cultivos realizados, 10 (58,8%) de los 17 casos positivos, cambiaron la terapia de acuerdo a la sensibilidad hallada y sólo en uno se cambió la terapia dentro de las 24 horas (cuadro nº 6). En el cuadro nº 7 se observa que de los 45 (20,4%) pacientes que presentaron infección incisional post-operatoria, 36 tuvieron hospitalización previa a la cirugía de 1-30 días, observándose también que uno de los pacientes presentó otro tipo de infección, neumonía y, cuatro fallecieron en un periodo de 10 días posteriores a la cirugía.

Discusión

El motivo de este estudio, fue determinar qué criterio motiva al médico para elegir un determinado antibiótico cuando instituye un tratamiento profiláctico, encontrándose que el 9,1% de casos el diagnóstico se basó en el criterio clínico-laboratorio. Éstos concuerdan con el estudio E. Veliz A., R y Zagarra D., K, 1998 (5), con un claro predominio del criterio clínico en la elección de las terapias, basado en el uso empírico de los

antibióticos y criterio individual del médico, dejando de lado los estudios de prevalencia bacteriana. Esto es lo más recomendable cuando se va a instituir un tratamiento empírico, si bien es cierto recomendado por la literatura (6) como parte inicial de la terapia profiláctica, también se indica que ésta debe ser seguida por una terapia definitiva, consecuente a estudios de sensibilidad microbiana (3). Estos estudios sólo se realizaron en el 10,4% de los casos, siendo positivos el 73,9% de éstos, lo que indica que el médico solicita un cultivo microbiológico sólo cuando el grado de infección es notoria y no como parte secuencial de un protocolo a seguir. Una vez solicitado el cultivo, y siendo éste positivo, el médico decidió cambiar la terapia en el 58,8% de los casos. Al contar el hospital con un sistema de dispensación de medicamentos en dosis unitaria y teniendo la oportunidad de acompañar la visita médica, se preguntó a uno de los médicos por tal actitud a lo cual respondió que **"no se confiaba mucho en los resultados de sensibilidad microbiana, pues podían ser consecuencia de contaminación exógena y además el paciente, no presentaba signos evidentes de infección"**, lo que nos lleva a demostrar la importancia del criterio médico al iniciar un tratamiento antibiótico.

La infección bacteriana suele producirse en la fase acuosa del espacio intersticial de los tejidos (2), donde el antibiótico debe estar presente a una concentración terapéutica desde el inicio de la intervención quirúrgica. Para conseguirlo los antibióticos profilácticos deben administrarse 2 horas antes de la intervención (7); sin embargo, no está claro si su perfusión durante la inducción de la anestesia deja el tiempo suficiente para que el fármaco se distribuya en los tejidos de la herida quirúrgica alcanzando en ellos una concentración terapéutica (2). El presente estudio encontró que si bien el 95% de los pacientes reciben una profilaxis antibiótica, sólo el 19,9% de ellos la recibió antes de la intervención como en el momento de la inducción de la anestesia. Resulta decepcionante que un número significativo de pacientes, 75,1%, recibieran un tratamiento antibiótico profiláctico después de la operación, especialmente en las intervenciones urgentes, 15,8% de casos.

La duración más prolongada de la hospitalización preoperatoria acompaña la infección de

CUADRO 5

Distribución de los resultados de los cultivos realizados

CULTIVO	CASOS +	%	CASOS -	%
UROCULTIVO	3	13	4	17,5
SECRECION DE HERIDA OPERATORIA	5	21,7	1	4,3
PUNTA DE CATETER	4	17,5	0	0
HEMOCULTIVO	2	8,7	0	0
OTROS	3	13	1	4,3
TOTAL	17	73,9	6	26,1

CUADRO 6

Cultivo realizado Vs cambio de la terapia

CULTIVO	CAMBIO DE LA TERAPIA DE ACUERDO A SENSIBILIDAD			
	DENTRO DE LAS 24 H.	DENTRO DE LOS 3 DÍAS	DENTRO DE 4 A + DÍAS	NO SE CAMBIÓ
UROCULTIVO	0	0	2	1
SECRECION DE HERIDA OPERATORIA	1	2	0	2
PUNTA DE CATETER	0	1	0	3
HEMOCULTIVO	0	2	0	0
OTROS	0	2	0	1
TOTAL	1	7	2	7

CUADRO 7

Tiempo de hospitalización previa Vs complicaciones post-operatorias

COMPLICACIONES POST-OPERATORIAS	DÍAS DE HOSPITALIZACIÓN PREVIA		TOTAL
	0	1-30	
INFECCIÓN INCISIONAL	9	36	45
INFECCIÓN PULMONAR	0	1	1
MUERTE A LOS 10 días	0	4	4
MUERTE A LOS 30 días	0	3	3
MUERTE A + de 30 días	2	0	2

las heridas, en teoría por colonización con microorganismos resistentes, de manera múltiple. Los estudios tanto de 5 como a 10 años de Cruse y Foord (7) parecen inclinarse en favor de este concepto. Coincidentemente en nuestro

estudio se encontró que 36 pacientes, en estancia previa a la intervención de 1 a 30 días, presentaron infección incisional, un paciente con infección pulmonar, 4 fallecieron a los 10 días de ser intervenidos y 3 a los 10 días.

Conclusiones

1. El inicio de la terapia profiláctica, se realizó posteriormente a la cirugía en 75,1% de los casos, en el pre-operatorio y en el momento de la inducción, y en el 5% no se administró terapia profiláctica.
2. Al instituir un tratamiento antibiótico profiláctico, posterior a la cirugía, el médico utiliza **como criterio su experiencia clínica y los resultados** de laboratorio un 49,0% de los tratamientos. En el 41,9% de los casos utiliza como criterio sólo su experiencia clínica y en el 9,1% su experiencia clínica y los resultados de sensibilidad microbiológica.
3. En las cirugías del tubo digestivo prevaleció un solo tipo de esquema profiláctico.
4. Los resultados de microbiología y de sensibilidad influyen mínimamente en la elección de la terapia profiláctica. Existe marcada tendencia al tratamiento empírico, siendo esta terapia definitiva con el cultivo microbiológico sólo cuando la infección es evidente.
5. La estancia hospitalaria preoperatoria prolongada influye en la generación de infecciones hospitalarias (36 pacientes) y muerte (7 pacientes).

Referencias bibliográficas

1. DELLIGER E. Severe necrotizing soft-tissue infections: Multiple disease entities requiring a common approach. *J. A. M. A.* 1981; 246:1717.
2. BADIA J, DE LA TORRE R, FARRE M, ET AL. Concentraciones inadecuadas de Metronidazol en el tejido adiposo subcutáneo tras una profilaxis estándar. *British Journal of Surgery* 1995;14:11-13.
3. SCHWARTZ S, SHIRES G, SPENCER F, COWLES W. *Principios de Cirugía* 6ª ed. México DF: Editorial Interamericana Mc Graw Hill 1995:149-175.
4. PERA C. *Cirugía Fundamentos. Indicaciones y Operaciones Técnicas* 1ª ed. Madrid: Editorial Salvat Medicina 1991:137-163.
5. VELIZ AMBROSIO ROSSANE, ZEGARRA DIAZ KATIUSKA, importancia de la Determinación de la sensibilidad Microbiana en la Elección del Tratamiento Antibiótico e Influencia en el Uso Racional de Antibióticos. Lima, 1998.
6. SCHWARTZ S.I, Manifestation of gastrointestinal disease, in Schwartz (Ed). *Principales of surgery*. 5ª ed. New York: Mc Graw-Hill 1989: 1061-1101.
7. CLASSEN D, EVANS R, PESTOTNIK S, HORN S, MENLOVE R, BURKE J. The timing of prophylactic administration of antibiotics and the risk of surgical-wound infection. *N. Engl J. Med.* 1992;326:281-6.

Medicamentos hemoderivados: Análisis comparativo de las exigencias actuales de calidad de las Farmacopeas Americana y Europea

Rev. O.F.I.L. 2001, 11: 3: 44-63

CONCEPCIÓN ALONSO (1), JESÚS BALLESTEROS (2), ANDRÉS GARCÍA (3), MARTA MASSOT (4), J. BRUNO MONTORO (5),
JOSÉ MONTORO (6), M^a CONCEPCIÓN RODRÍGUEZ (7), ALEXANDRA VARDULAKI (8)

(1) Jefe de Servicio Hemoderivados. Agencia Española del Medicamento. Madrid

(2) Jefe de Asuntos de Regulación. Baxter S.L.Valencia

(3) Director Técnico de Aventis Behring S.A. España. Barcelona

(4) Jefe de División del Laboratorio de Investigación. Instituto Grifols. Barcelona

(5) Servicio de Farmacia, Hospital Valle Hebrón. Barcelona

(6) Jefe de Servicio de Tipificación Celular. Centro de Transfusión de la Comunidad Valenciana. Valencia

(7) Facultativo Especialista. Agencia Española del Medicamento. Madrid

(8) Jefe de División de Farmacopea y Formulario Nacional. Agencia Española del Medicamento. Madrid

Grupo de Expertos de Hemoderivados de la Real Farmacopea Española

Resumen

Las Farmacopeas constituyen compendios de normas legalmente reconocidas con el fin de establecer la calidad de los medicamentos. Las Farmacopeas más importantes son la Farmacopea Europea (F. Eur) y la Farmacopea de Estados Unidos (USP). Las especiales características de los medicamentos hemoderivados hacen que la evaluación selectiva de las especificaciones de farmacopea para estos medicamentos sea de particular interés.

El objetivo de este trabajo es comparar en el momento actual las exigencias de calidad en el ámbito de los hemoderivados según la USP y F. Eur/Real Farmacopea Española (RFE).

La USP 24 (edición 2000) incluye 13 monografías de hemoderivados, mientras que la F.Eur/RFE (edición 1997 más suplementos) incluye 20 monografías. Nueve monografías son comunes. La USP 24 no incluye ninguna actualización de las monografías respecto a su anterior edición (1995). Sin embargo, la F.Eur/RFE ha actualizado 7 de sus monografías en los últimos 5 años. La USP 24 contempla la utilización de placenta para la obtención tanto de albúmina como de inmunoglobulinas y no es lo suficientemente explícita respecto de los métodos de inactivación a emplear. La F.Eur/RFE es más exigente en requisitos de calidad. La USP 24 es más detallada en cuanto a condiciones de conservación, fecha de caducidad y etiquetaje.

Los productos que se fabrican en EE.UU y Europa se comercializan en todo el mundo, por lo que las especificaciones deberían armonizarse. Los hemoderivados que llegan a Europa deben cumplir las especificaciones de la F.Eur/RFE, mucho más exigentes que las de la USP. Si bien en Estados Unidos pueden exigirse requisitos similares, no se reflejan en la USP. La USP, por tanto, parece insuficiente en los requerimientos de calidad de los hemoderivados. En este campo, la F.Eur/RFE por ser un documento completo, suficiente y en continua renovación, nos parece el compendio a tener en cuenta.

Palabras clave: Medicamentos hemoderivados, calidad, Farmacopeas

Medicinal blood products: comparative analysis of present quality requirements in American and European Pharmacopeias

Summary

Pharmacopeias constitute compendia of legally endorsed standards to establish the quality of medicines. The most important Pharmacopeias are the European Pharmacopeia (F.Eur), and the United States Pharmacopeia (USP). The special characteristics of medicinal blood products make the select evaluation of the Pharmacopeia specifications for these medicines to be of special interest.

The object of this paper is to compare the present quality requirements established in the area of medicinal blood products by the USP and the F.Eur./Royal Spanish Pharmacopeia (RFE).

The USP (edition 2000) includes 13 monographs on medicinal blood products, while the F.Eur/RFE (edition 1997 and addenda) includes 20 monographs. Nine monographs are common. The USP does not include any updating of the monographs with regard to its previous edition (1995). Yet the F.Eur/RFE has updated 7 of its monographs in the last 5 years. The USP considers the use of placenta to obtain albumin and immunoglobulins, and is not explicit enough on the inactivation methods to be used. The F.Eur/RFE is more exacting in quality requirements. The USP has more details on storage conditions, expiry dates and labeling.

Medicines manufactured in the USA and Europe are marketed all over the world, and thus their specifications should be harmonised. Medicinal blood products sold in Europe must comply with the specifications of the F.Eur/RFE, much more exacting than those of the USP. In the US the requirements actually demanded may be similar, but they are not reflected in the USP. Thus the USP specifications are not sufficient in regard to quality requirements for blood products. In this area, the F.Eur/RFE, because it is a comprehensive, self-sufficient and continuously renovated document, appears to us as the compendium to be considered.

Key words: Medicinal blood products, quality, Pharmacopeias

Introducción

Las Farmacopeas constituyen compendios de normas legalmente reconocidas con el fin de establecer la calidad de los medicamentos. Las exigencias mínimas de obligado cumplimiento que cada medicamento debe satisfacer se definen a través de monografías específicas. Las Farmacopeas que tienen incidencia mundial son la Farmacopea Europea, cuyo ámbito de aplicación

se extiende a los países del Consejo de Europa y sus áreas de influencia, y la Farmacopea de Estados Unidos. Junto con la Farmacopea Japonesa, constituyen los textos de referencia más ampliamente aplicados.

El término hemoderivados designa a aquellas especialidades farmacéuticas cuyo principio activo está constituido por proteínas obtenidas del plasma de donantes humanos sanos a través

del fraccionamiento selectivo del mismo. Esencialmente son albúmina, factores de coagulación e inmunoglobulinas. Estos productos, tanto en Estados Unidos como en Europa, se consideran medicamentos y están regulados por tanto como tales.

Las especiales características de los medicamentos hemoderivados —proteínas de estructura compleja— el método de obtención a través de la purificación del plasma humano, y la materia prima, plasma humano, que los hace potencialmente vulnerables a los virus transfusionales, hacen que la evaluación selectiva de las especificaciones de farmacopea para estos medicamentos sea de particular interés.

Por otro lado, es importante que el profesional farmacéutico, tanto el de oficina como el de hospital o industria, responsable en último extremo de la utilización de estos fármacos, conozca con detalle los requisitos básicos de calidad establecidos por las Farmacopeas así como las diferencias que se puedan observar en este ámbito en los distintos países o áreas de influencia de cada Farmacopea.

El objetivo de este trabajo es comparar en el momento actual las exigencias de calidad en el ámbito de los hemoderivados según las Farmacopeas de Estados Unidos (USP) y Europa (F.Eur), cuando acaba de aparecer la edición americana del año 2000 (USP24)(1), así como el suplemento correspondiente (Addendum 2000) de la última edición de la europea (F.Eur 3ªed.1997)(2-3) y española (RFE) (1ªed. 1997-Suplemento 2000)(4-5).

Métodos

1. Estructura

1.1. Farmacopea Europea

La F.Eur se creó en 1964 en el seno del Consejo de Europa, por iniciativa de la entonces Comunidad Económica Europea, para facilitar la libre circulación de medicamentos en Europa, lo que presupone la unificación de las farmacopeas nacionales. En aquel momento, 8 Estados fundadores firmaron el "Convenio para la Elaboración de una Farmacopea Europea" (Convenio).

Treinta y seis años después, el Convenio está firmado por 27 Estados Miembros (EM)¹ y por la Comisión de la Unión Europea (UE) y la F.Eur es hoy la Farmacopea oficial de obligado cumplimiento en el territorio de todos ellos, teniendo por tanto carácter supranacional.

El estatus de la F.Eur está explícitamente indicado tanto en las Directivas de la UE (6-7), que declaran obligatorio el cumplimiento de la F.Eur, como en el propio Convenio. Según este último, los EM deben tomar las medidas necesarias para la aplicación de la F.Eur en sus territorios.

La F.Eur esta organizada en tres niveles: los grupos de expertos, la Comisión y el Comité de Salud Pública, todos ellos coordinados y articulados alrededor de la Secretaría Técnica de la F.Eur con sede en Estrasburgo (Francia):

- los grupos de expertos, constituidos por expertos pertenecientes a los EM, elaboran los proyectos de monografía del grupo de medicamentos que les ha sido asignado. El grupo 6B, por ejemplo, es el responsable de los hemoderivados,
- la Comisión de la F.Eur, constituida por delegados, en su mayoría pertenecientes a la Administración sanitaria de los EM y de la UE, es el órgano técnico que adopta las monografías y otros textos de la F.Eur.
- el Comité de Salud Pública del Consejo de Europa, es la instancia jurídica que concede validez legal a las monografías y comunica la fecha de su puesta en vigor.

La F.Eur edita un Suplemento (2-3, 8-9) cada año y una nueva edición cada 5 años. Actualmente está en vigor la 3ª edición de 1997, complementada por el Suplemento 2000. Cada volumen comprende no sólo nuevas monografías y textos sino también revisiones y actualizaciones de los anteriores.

1.2. Farmacopea Americana

El compendio de la Farmacopea de los EEUU y del Formulario Nacional, USP-NF, es

1. Austria, Bélgica, Bosnia-Herzegovina, Croacia, Chipre, Dinamarca, República Checa, Finlandia, Francia, Alemania, Grecia, Hungría, Islandia, Irlanda, Italia, Luxemburgo, Países Bajos, Noruega, Portugal, República Eslovaca, Eslovenia, España, Suecia, Suiza, ex-República yugoslava de Macedonia, Turquía, Reino Unido.

designado por la Food and Drug Administration (FDA) and Cosmetic Act como el compendio oficial de los EEUU. Los medicamentos, por tanto, deben satisfacer los estándares de riqueza, calidad, pureza, embalaje y etiquetado que establece la USP-NF.

La USP Convention es una organización privada, no gubernamental y sin ánimo de lucro. Además de la estructura administrativa, la USP cuenta con un Comité de revisión y con unos consultores, organizados en forma de paneles de expertos. El Comité de revisión, constituido por expertos de todo el territorio nacional, es el responsable de las revisiones del compendio.

La Ley prevé la publicación de una nueva edición cada 5 años. Entre las ediciones sucesivas, se ponen en vigor nuevas monografías y textos, o sus revisiones, a través de su publicación en los Suplementos de la USP. Actualmente está publicada y en vigor la 24ª edición de la USP y la 19ª del NF.

1.3. Real Farmacopea Española (RFE)

España, como miembro de la F.Eur, aplica sus monografías. Por otra parte, por imperativo legal y por un compromiso histórico hacia los pueblos de habla hispana, España traduce la F.Eur de modo que la RFE es su versión española. Además, la RFE contiene 3 monografías nacionales², de aplicación en el territorio español.

Como la RFE reproduce íntegramente el contenido de la F.Eur, en todos los casos y en el caso concreto de los hemoderivados, contiene toda la información incluida en la F.Eur. Así, p. ej. está incluida en el Suplemento 2000 de la RFE la nueva Recomendación sobre la validación de las técnicas de amplificación de los ácidos nucleicos para la detección del ARN del virus de la hepatitis C (VHC) en las mezclas de sangre.

La RFE sigue el ritmo de edición de la F.Eur: se edita un Suplemento anual y se prevé una nueva edición cada 5 años.

Actualmente, las monografías y textos en vigor son los contenidos en el volumen de 1997 (1ª Edición de la RFE) y en los Suplementos de 1998, 1999 y 2000 (4-5, 10-11).

2. Monografías nacionales: planta de Centella asiática, sumidad de Melilot y Merbromina.

2. Procedimiento y contenido

Tanto la F.Eur como la USP-NF, antes de adoptar sus monografías, las someten a consulta pública en las revistas *Pharmeuropa* y *Pharmacopoeial Forum* respectivamente. Una vez finalizado el periodo de Consulta y adoptado el texto definitivo, éste se convierte en texto oficial y se publica en los compendios.

La F.Eur contiene unas 1.450 monografías y 275 métodos analíticos generales. La F.Eur se extiende tanto a los productos de síntesis como naturales y a los productos biológicos y derivados de biotecnología. Además se incluyen monografías sobre productos minerales, radiofármacos y envases. Entre otros, se describen con especial dedicación las vacunas, tanto de uso humano como veterinario, así como los hemoderivados. La F.Eur establece los criterios de calidad de las materias primas (por ejemplo el plasma humano para fraccionamiento) y no de los productos terminados individuales excepto para hemoderivados y vacunas. No obstante, dedica una sección a describir los requisitos generales que han de satisfacer todas las formas farmacéuticas.

A su vez, la USP contiene monografías sobre unos 3.800 principios activos y productos terminados y 164 capítulos generales, incluyendo monografías individuales para cada forma farmacéutica de un mismo principio activo. Además, si bien carece de medicamentos de uso veterinario y apenas se extiende en fitofármacos, destaca por contemplar muchos más productos químicos que la F.Eur. El NF, por su parte, incluye aproximadamente 300 monografías sobre excipientes utilizados en medicamentos y dietéticos. A pesar del gran número de monografías, la USP contiene escasas monografías sobre hemoderivados, como se verá más adelante.

3. Descriptiva de las monografías

En cuanto a la construcción de las monografías, si bien en productos de síntesis ambas Farmacopeas incluyen apartados sobre identificación, ensayos de pureza y valoración, en el caso de hemoderivados, estos epígrafes no se reflejan en la USP. Las monografías de hemoderivados de la USP comienzan indicando que los productos biológicos han de cumplir las correspondientes regulaciones de la FDA. Éstas se reflejan en un capítulo titulado "Biologics",

dentro de la información general de la misma USP, donde se indica que en estos productos se deben realizar ensayos de potencia, seguridad, esterilidad, pureza, pirógenos e identidad, así como de sus excipientes y conservantes. Este capítulo hace referencia al obligado cumplimiento de la regulación federal (Code of Federal Regulations: CFR) (12). El CFR es un compendio de leyes o códigos de reglamentación general obligatoria del Gobierno federal publicado por el Registro Federal de Estados Unidos que, dividido en 50 capítulos, representa áreas muy diversas sujetas a regulación federal. En el capítulo 21 se consideran los alimentos y medicamentos y en él hay un apartado de productos biológicos y otro de estándares para sangre y sus derivados.

Las monografías de hemoderivados de la F.Eur incluyen además de los apartados señalados anteriormente un apartado de producción, no contemplado en la USP. En él se facilitan instrucciones al fabricante, que pueden referirse a la materia prima, proceso de fabricación o su validación, ensayos en proceso durante la fabricación o los que ha de realizar el fabricante sobre el producto final, bien sobre lotes determinados o bien sobre cada lote antes de su liberación. En todas las monografías de hemoderivados se hace referencia a la necesidad de introducir tratamientos específicos de eliminación o inactivación de potenciales agentes infecciosos para evitar su transmisión.

Se realiza a continuación una evaluación comparativa de las monografías referentes a hemoderivados en la F.Eur y en la USP. En la tabla 1 se incluye la relación de las monografías de hemoderivados.

En ambas Farmacopeas se describen los métodos generales comunes a muchos medicamentos, tales como esterilidad, pirógenos, toxicidad anormal y agua, así como el diseño y análisis estadístico de ensayos biológicos. También en ambas se describen métodos analíticos, utilizados en hemoderivados, como cromatografía líquida, pH y nitrógeno proteico. Además en la F.Eur se describen detalladamente métodos de ensayo de referencia específicos de hemoderivados (tabla 2), no descritos en la USP.

La F.Eur tiene una monografía sobre la materia prima de todos los hemoderivados: el plasma

TABLA 1

Relación de las monografías de hemoderivados de la F.Eur/RFE y USP

Título de la Monografía	F.Eur 3ª ed y nº de Serie (*)	USP 24
Plasma humano para fraccionamiento	nº 853 (2000)	No existe
Albúmina humana	nº 255 (1995)	Sí
Inmunoglobulina humana normal	nº 338 (1994)	Sí
Inmunoglobulina humana anti-D	nº 557 (1995)	Sí
Inmunoglobulina humana de la hepatitis A	nº 769 (1995)	No existe
Inmunoglobulina humana de la hepatitis B	nº 722 (1995)	Sí
Inmunoglobulina humana del sarampión	nº 397 (1995)	No existe
Inmunoglobulina humana de la rabia	nº 723 (1995)	Sí
Inmunoglobulina humana de la rubeola	nº 617 (1995)	No existe
Inmunoglobulina humana del tétanos	nº 398 (1995)	Sí
Inmunoglobulina humana de la varicela	nº 724 (1995)	Sí
Inmunoglobulina humana del virus de la vacuna	Anulada	Sí
Inmunoglobulina humana de la tosferina (pertussis)	No existe	Sí
Inmunoglobulina humana normal para uso intravenoso	nº 918 (1994)	No existe
Inmunoglobulina humana de la hepatitis B para uso intravenoso	nº 1016 (1998)	No existe
Fracción proteica plasmática	Anulada	Sí
Crioprecipitado de Factor VIII	No existe	Sí
Factor VIII de la coagulación sanguínea humano liofilizado	nº 275 (1998)	Sí
Fibrinógeno	nº 024 (1997)	No existe
Complejo protrombínico	nº 554 (1998)	Sí
Factor VII de la coagulación sanguínea humano liofilizado	nº 1224 (1998)	No existe
Factor IX de la coagulación sanguínea humano liofilizado	nº 1223 (1998)	No existe
Adhesivo de Fibrina	nº 903 (1994)	No existe
Concentrado de Antitrombina III humana liofilizada	nº 878 (1995)	No existe

*Entre paréntesis, para la F.Eur, el año en que se realizó la última revisión.

TABLA 2

Relación de métodos específicos de ensayo de hemoderivados de la F.Eur/RFE

Método	Nº de Referencia	Versión Actual
Activador de precalicreína	2.6.15	1997
Actividad anticomplementaria	2.6.17	1997
Hemaglutininas anti-A y anti-B	2.6.20	1997
Técnicas de amplificación de ácidos nucleicos	2.6.21	1999
Ensayo de factor VIII	2.7.4	1999
Función Fc de inmunoglobulina	2.7.9	1997
Ensayo de factor VII	2.7.10	1998
Ensayo de factor IX	2.7.11	1998
Ensayo de heparina en concentrados de factores de coagulación	2.7.12	1998

humano para fraccionamiento o plasma industrial. Para la selección de donantes, esta monografía remite a las recomendaciones del Consejo de Europa sobre criterios de preparación, uso y calidad de componentes sanguíneos (13) y de idoneidad de donantes de sangre (14). Por tanto los criterios de selección de donantes son básicamente los mismos para plasma industrial y plasma terapéutico. Pero en cuanto a requisitos aplicables al plasma esta monografía es sólo para plasma de fraccionamiento y no para plasma de uso terapéutico. Como se explica más adelante en el capítulo de resultados la F.Eur decidió realizar monografías sólo para hemoderivados producidos a escala industrial y no para los componentes sanguíneos destinados a un solo paciente, para los cuales se aplica el documento del Consejo de Europa (13).

La USP no dispone de ninguna monografía sobre el plasma, sino que remite a todos los capítulos del CFR relacionados con sangre humana. El CFR establece criterios diferentes

para el plasma de uso terapéutico (más restrictivos) y de uso industrial. Pero una parte importante de los hemoderivados se fabrican en realidad con excedentes de plasma de uso terapéutico. Por ello en la tabla 3 se sintetiza el estudio comparativo de los requisitos de ambas secciones correspondientes del plasma del CFR con los del plasma para fraccionamiento de la monografía de la F.Eur.

En las tablas 4 a 11 se realiza un estudio comparativo de las monografías comunes.

Resultados

La USP 24 incluye 13 monografías referentes a hemoderivados, mientras que la F.Eur incluye 20 monografías. Nueve monografías son comunes. Dos de las monografías que no tiene la F.Eur actualmente, la de la inmunoglobulina humana del virus vacunal y fracción proteica plasmática, existían en la edición anterior pero se anularon en la tercera edición por falta de utilidad terapéutica.

En cuanto al crioprecipitado, como producto de utilización en terapia transfusional está fuera del ámbito de la F.Eur. Esta fracción proteica rica en factor VIII, fibrinógeno, factor XIII y factor von Willebrand, se obtiene a partir de sólo una unidad de plasma congelado. Igual que otros derivados sanguíneos, tanto celulares (plaquetas o hematíes, de los que también hay monografía en la USP) como plasmáticos (plasma fresco congelado), que se utilizan en medicina transfusional, está fuera de la Normativa Comunitaria que afecta a derivados plasmáticos obtenidos de mezclas de más de 12 donaciones (17). En la 70ª Sesión de la Comisión de la F.Eur en 1989 se decidió que se realizarían monografías para hemoderivados producidos a escala industrial, pero no para productos dirigidos a un único paciente. La F.Eur, por tanto, contempla sólo el plasma usado como materia prima de obtención de hemoderivados y no el de uso terapéutico.

Varias inmunoglobulinas específicas hiperinmunes como a citomegalovirus, parotiditis, o encefalitis transmitida por garrapatas, no tienen monografía en ninguna de las Farmacopeas. En la F.Eur se justifica la realización de monografías de aquellos productos que tengan al menos dos

especialidades registradas en el mercado europeo. Así la falta de varios productos registrados en el mercado europeo de inmunoglobulina de tosferina puede explicar la ausencia en la F.Eur de esta monografía, que sí existe en cambio en la USP (inmunoglobulina Pertussis).

Aunque la USP 24 se acaba de editar en este año en curso, esta edición 2000 no incluye ninguna actualización de las monografías de hemoderivados respecto a su anterior edición (1995) (18). Sin embargo, la F.Eur ha actualizado 7 de sus monografías (35%) en los últimos 5 años (tabla 1).

Ambas Farmacopeas no siguen los mismos criterios al establecer métodos y requerimientos, por lo que señalaremos los puntos comunes y las diferencias entre ambas tanto en materia de seguridad como de calidad.

La USP 24 contempla la utilización de placenta para la obtención tanto de albúmina como de inmunoglobulinas. No se refleja un requisito de realización de anticuerpos anti-VHC (Virus de la hepatitis C) en las donaciones individuales ni de realización de los marcadores virales en las mezclas de plasma para fraccionamiento. La USP no indica nada respecto a inactivación viral, sino la generalidad de requerir la ausencia de antígeno de superficie del VHB (virus de la hepatitis B) en el material de partida y que dé lugar a un producto seguro. Tampoco se refleja la reciente introducción como requerimiento en Europa (julio de 1999) de la detección de VHC mediante técnicas de amplificación genómica. Por otro lado en materia de calidad, si bien hay puntos comunes sobre esterilidad o pirógenos en general, también en la F.Eur hay muchos más ensayos obligatorios a realizar en cada lote de producto terminado que en la USP. La definición de límites de contenido de aluminio, activador de precalcreína en la albúmina o polímeros y agregados en las inmunoglobulinas indican una mayor calidad exigida por las monografías correspondientes de la F.Eur. En cuanto a los métodos, la F.Eur define el tipo de ensayo y describe el método de ensayo de los Factores VII, VIII, IX, así como los requisitos de la PCR (Polymerase Chain Reaction) y del análisis estadístico.

En cambio la USP es mucho más detallada en cuanto a condiciones de conservación, fecha de caducidad y etiquetaje. En Europa se definen estas cuestiones en el expediente de registro, en base a los datos de cada producto. También la

TABLA 3
Comparativo de plasma

	CFR-capítulo 21. Secciones D y G: <i>plasma (P)</i> y <i>"source plasma" (SP)</i>	Monografía de Plasma para fraccionamiento (E.Eur/RFE)
Definición	P: Parte líquida obtenida -de una unidad de sangre total, separada de los elementos celulares -o por plasmaféresis, para uso terapéutico. SP: obtenido por plasmaféresis y uso industrial	Parte líquida obtenida de la sangre obtenida tras la separación de los elementos celulares. Puede obtenerse de una donación convencional (unidad de sangre total) o por plasmaféresis. Su uso es a fabricación de hemoderivados.
Donantes	Reconocimiento médico detallado y tests de laboratorio. Se le cualifica como donante con certificado de idoneidad para plasmaféresis o para inmunización y se requiere consentimiento escrito del donante	Examen médico. Criterios de idoneidad del donante según recomendaciones del Consejo de Europa (13-14). Exclusión de personas tratadas con derivados de hormonas de origen hipofisario
Inmunización	SP: Se requiere que los antígenos para inmunizar estén autorizados por el Servicio Público de Salud	Se inmunizará para obtención de Ig específicas en caso de no tener donantes inmunizados de forma natural. Cumplir recomendaciones de la OMS (15).
Registro de datos y trazabilidad	No se especifica confidencialidad en los registros de datos. Codificación para mantener la trazabilidad	Se requiere confidencialidad de los datos personales y de los ensayos de laboratorio. Codificación para mantener la trazabilidad.
Preparación	Se describen detalladamente los procedimientos de obtención de plasma a partir de sangre total y de plasmaféresis y cantidades máximas a extraer. Clasificación de donantes.	Se indica que el plasma se separará de forma que se eliminen células y restos celulares. No se puede añadir agentes antibacterianos o antifúngicos.
Tests de laboratorio	En cada donación individual: anti-VIH, HBsAg, test serológico de sífilis, Métodos autorizados por FDA SP: En mezclas de plasma no consta	En cada donación individual: anti-VIH1 y anti-VIH2, HBsAg, anti-VHC, ALT opcional. Métodos autorizados por la autoridad competente. En las mezclas de plasma de fraccionamiento: Anti-VIH, HBsAg, anti-VHC y ARN del VHC (Método validado)
Recipientes	Uso exclusivo para obtener plasma. Incoloros y herméticamente cerrados. Libres de pirógenos. Se describen los tipos de anti-coagulantes. No deben llevar conservantes	Tanto los de vidrio como los de plástico cumplirán los requisitos de farmacopea (16)
Procesamiento y Condiciones de congelación	P: plasma fresco separación de sangre total y congelación a -18° C en 6 horas y plasma líquido en 26 días y conservación a 1°-6° C SP: congelación antes de 6 horas a -20° C o plasma líquido a ≤10° C para fabricación de productos que lo tengan aprobado en la autorización de comercialización.	Para obtención de productos lábiles a -30° C, lo antes posible como máximo en 24 horas si procede de sangre total. Para proteínas no lábiles en 5 días después de la fecha de caducidad. Nota: Está en revisión este apartado, en Pharmedropa, en el que se limita el máximo tiempo de separación del plasma de la sangre total a 24 horas para proteínas lábiles y 72 horas para las no lábiles y la congelación es -30° C para lábiles y -20° C para proteínas no lábiles
Factor VIII	P: ≥ 0,8UI/ml. En laboratorios autorizados SP: No consta	En una mezcla de al menos 10 unidades: ≥ 0,7UI/ml
Proteínas Totales	≥ 6 g/% para ser donante de plasmaféresis	En una mezcla de al menos 10 unidades ≥ 5 g/%
Aspecto	Inspección de que se han mantenido condiciones de congelación y revisión visual	Antes de congelar: aspecto claro sin signos de hemólisis
Almacenamiento y Etiquetaje	P: ≤-18° C. Plasma líquido a ≤10° C. SP: ≤-20° C. Se podrá utilizar si una sola vez excede esta temperatura y no ha sobrepasado los -5° C y por un periodo máximo de 72 horas. Si excede se reetiqueta como plasma recuperado. Identificación que permita mantener la trazabilidad al donante	A ≤ -20° C. Se podrá utilizar si una sola vez excede esta temperatura y no ha sobrepasado los -5° C y por un periodo máximo de 72 horas. Que permita mantener la trazabilidad

USP desarrolla mejor que la F.Eur cuestiones generales a tener en cuenta en la evaluación de un expediente de registro de un medicamento. Recoge, por ejemplo, las guías que establecen los requisitos respecto a estudios de estabilidad desarrollados por la Conferencia Internacional de Armonización (ICH).

Discusión

Desde que se decide crear un mercado único en la Unión Europea parece evidente que el primer paso para hacerlo posible es armonizar la calidad de los productos. La necesidad de discutir entre tantos países los criterios mínimos de calidad a aplicarles ha obligado a preparar numerosas monografías nuevas para definirlos y que las autoridades de registro marquen directrices homogéneas, como instrumentos de referencia.

En cuanto a la materia prima, sorprende que la USP contemple la placenta como fuente de albúmina e inmunoglobulina normal. En Europa se ha suprimido desde 1995 la placenta como materia prima de estos productos eliminando este origen en las monografías correspondientes. La causa es que el plasma obtenido de donantes confiere un mayor grado de seguridad viral. En efecto, la procedencia del plasma, los métodos de recogida, manipulación y control así como la selección de donantes y el análisis de marcadores, minimizan la potencial carga viral que entra en el proceso de producción. El uso de la placenta por un lado conlleva problemas prácticos para controlar los marcadores virales en cada unidad como se hace en cada donación de plasma, y por otro es más difícil realizar el seguimiento y trazabilidad de las donantes. Es posible incluso que en Estados Unidos apenas se utilice ya la placenta, puesto que los hemoderivados con ella obtenidos no podrían entrar en el mercado europeo, pero entonces se entiende menos el mantenerla en el compendio editado en el 2000.

Por otro lado, la historia reciente de graves efectos por transmisión de enfermedades virales por hemoderivados, estimuló el desarrollo y aplicación tanto de ensayos virales en el plasma como de métodos de inactivación viral. Así la F.Eur requiere ya un proceso de pasteurización a la albúmina y procedimientos de inactivación viral a todos los hemoderivados. La industria americana aplica estos criterios de seguridad a sus

productos pero no se reflejan en las monografías correspondientes de su Farmacopea y hay que buscar, por ejemplo en los capítulos del CFR, la referencia a la pasteurización de la albúmina o a la detección de anticuerpos frente a VIH. Los CFR que tratan del plasma tienen un desarrollo farmacéutico muy detallado en aspectos como la responsabilidad de la fabricación y control de calidad. Esto se explica porque en Estados Unidos existe una gran red de centros de plasmaféresis para la obtención de plasma que permite que éste se exporte a Europa, bien como tal plasma para fraccionar o bien como hemoderivados autorizados, y especialmente a aquellos países que no son autosuficientes en estos productos.

La introducción de las técnicas de amplificación genómica, en concreto la PCR del VHC que se exige en Europa desde julio de 1999 también podría resultar una barrera a la entrada de productos desde Estados Unidos. La FDA por otro lado es muy exigente a la hora de aprobar los equipos comerciales de cribado de donaciones, por lo que "consiente" e incluso recomienda a la industria que los utilice en "fase de investigación" antes de aprobarlos. En definitiva, parece que la práctica en Estados Unidos es que generalmente sí se realizan estos ensayos aunque no estén requeridos en su regulación. Esto tal vez sea debido a los requisitos de mercados como el europeo.

Conclusión

Ya que los productos que se fabrican en EE.UU y Europa se comercializan en todo el mundo, las especificaciones deberían armonizarse. Los hemoderivados que llegan a Europa deben cumplir las especificaciones de la F.Eur/RFE, mucho más exigentes que las de la USP. La F.Eur/RFE va adaptándose a los avances científicos, y si bien en Estados Unidos pueden exigirse requisitos similares, no se reflejan en la USP y hay que acudir a otros documentos de diferentes organismos para ver el estado de la calidad exigida a estos productos. En efecto los avances que en la práctica se observan en EE.UU. no se corresponden con los requerimientos de calidad contenidos en las monografías americanas.

Así, por un lado en la USP faltan monografías de algunos de estos productos y por otro cuando éstas existen, no se recogen en ellas los ensayos

de calidad y seguridad que se piden a la hora de registrar estos productos. La USP, por tanto, parece insuficiente para tener una perspectiva global de los requerimientos de calidad de los hemoderivados, mientras que en este campo, es la F.Eur/RFE la que, por ser un documento completo y suficiente y por su mayor agilidad de renovación, nos parece el compendio a tener en cuenta.

Abreviaturas

USP-NF: Farmacopea y formulario Nacional de Estados Unidos

F.Eur: Farmacopea Europea

RFE: Real Farmacopea Española

EM: Estados Miembros

UE: Unión Europea

PCR: Reacción en cadena de la polimerasa

VHA: Virus de la Hepatitis A

VHB: Virus de la Hepatitis B

VHC: Virus de la Hepatitis C

VIH: Virus de la Inmunodeficiencia Humana

AA: Absorción Atómica

EA: Emisión Atómica

RISG: Reference Immune Serum Globulin

Ig: Inmunoglobulina

Bibliografía

1. USP24.NF19.2000.

2. F.Eur-3ª ed.

3. F.Eur -3ª ed.addendum2000.

4. Real Farmacopea Española 1ª ed. 1997.

5. Real Farmacopea Española 1ª ed. 1997. Suplemento 2000.

6. Directiva 91/507/CEE que modifica el anexo de la 75/318/CEE sobre normas y protocolos analíticos en especialidades farmacéuticas.

7. Directiva 89/381/CEE sobre medicamentos derivados de la sangre y del plasma humano.

8. F.Eur -3ª ed.addendum1998.

9. F.Eur -3ª ed.addendum1999.

10. Real Farmacopea Española 1ª ed. 1997. Suplemento 1998.

11. Real Farmacopea Española 1ª ed. 1997. Suplemento 1999.

12. CFR. www.access.gpo.gov.

13. Recommendation N°R(95)15 on the preparation, use and quality assurance of blood components. Council of Europe.

14. Council recommendation on the suitability of blood and plasma donors and the screening of donated blood in the European Community.98/463/EC.

15. Requirements for the collection, processing and quality control of blood, blood components and plasma derivatives. WHO Technical Report Series, N° 840,1994.

16. Materiales utilizados para la fabricación de envases. Capítulo General 3. Real Farmacopea Española 1ª Ed.

17. Note for Guidance on Plasma-derived Medicinal Products. CPMP/BWP/269/95, rev.2.www.eudra.org/emea.

18. USP 23.NF18. 1995.

TABLA 4
Comparativo de monografías de albúmina

	USP	F.Eur/RFE
Material de partida	Sangre, plasma, suero o placenta de donantes sanos con ausencia de HbsAg. Cumplir capítulo de "Biologics" y del CFR (Albúmina)	Plasma humano. Cumple Monografía de plasma de F.Eur/RFE
Producción	Fraccionamiento Condiciones que originen un producto seguro	Condiciones controladas de pH, T ^o , Fuerza iónica. Filtración aséptica. Pasteurización en envase final 60°C, 10 horas. Incubación 30-32° C, 14 días o 20-25° C, 4 semanas
Concentración	5%, 25%	3,5%-5%, 15%-25%
Estabilizantes	Acetiltriptofanato, caprilato sódico	Acetiltriptofanato, caprilato sódico
Antimicrobianos	-	-
Identificación		
Prueba 1	-	Inmunodifusión (Sólo positivo con anti-suero humano)
Prueba 2	-	Inmunolectroforesis (comportamiento del componente principal de suero normal)
Ensayos		
pH	Cumple requerimientos	6,7-7,3
proteínas totales	<i>especif.</i> 94,0%-106% de lo indicado <i>método</i> -	95%-105% de lo indicado Kjeldahl
composición de proteínas	<i>especif.</i> >96% <i>método</i> -	>95% electroforesis
polímeros y agregados (P+A)	<i>especif.</i> - <i>método</i> -	P+A/2 <5% HPLC(F.Eur)
Grupo hemo	<i>especif.</i> <0,25	<0,15
Absorbancia a 403nm		
Activador de precalicreína	<i>especif.</i> - <i>método</i> -	<35UI/ml F.Eur
Sodio	<i>especif.</i> 130-160 mEq/ml <i>método</i> -	95%-105% de lo indicado y <160mEq/ml espectrometría de EA
Potasio	<i>especif.</i> - <i>método</i> -	<0,05mmol/g proteína espectrometría de AA
Esterilidad	Satisface el ensayo (71)	Satisface el ensayo (2.6.1)
Pirógenos	Satisface el ensayo (151)	Satisface el ensayo (2.6.8)
Aluminio(*) (en pacientes dializados, prematuros)	<i>especif.</i> - <i>método</i> -	<200mcg/l espectrofotometría AA
Fecha de caducidad	Según condiciones de conservación	-
Etiquetaje	No uso después de 4 horas condiciones de uso, sodio, origen del plasma (venoso o de placenta)	Nombre, volumen, contenido en sodio y proteínas, condiciones de conservación, fecha de caducidad

Nota(*): Está aprobada una revisión de la monografía en que se eliminan pacientes dializados y prematuros.

TABLA 5

Comparativo de monografías de inmunoglobulina I.M.

	USP	F.Eur/RFE
Material de partida	Sangre, plasma, suero o placenta de no menos de 1.000 donantes. Cumplir capítulo de "Biologics" y del CFR (Inmunoglobulina)	Plasma humano de no menos de 1.000 donantes. Cumple Monografía de plasma de F.Eur/RFE
Producción	No usar antimicrobianos durante el proceso. El proceso ha de concentrar 10 veces al menos dos anticuerpos, no afectar la integridad de las globulinas y dar un producto que no transmita hepatitis vírica*	Incluye 1 o varias etapas eficaces para eliminar/inactivar virus. El producto a 160g/l debe contener 2 anticuerpos (uno antivírico y otro antibacteriano) en concentración ≥ 10 veces del material de partida
Antimicrobianos	Sí	Sólo en preparaciones multidosis
Identificación		
Prueba 1	-	Inmunodifusión (sólo positivo con anti-suero humano)
Prueba 2	-	Inmunolectroforesis (comportamiento de IgG)
Ensayos		
Concentración	15-18 g/100ml	100- 180 g/l
Proteína total <i>especif. método</i>	-	90-110% de lo declarado en la etiqueta Kjeldalh
Pureza <i>especif. método</i>	$\geq 90\%$	$\geq 90\%$
Distribución molecular <i>especif. método</i>	-	electroforesis Monómero+dímero $\geq 85\%$ Polímeros+agregados $\leq 10\%$ HPLC
Estabilizante	Glicina: 0,3M	Puede contener Glicina: Ig Liofilizada: 22,5g/l o líquida 60g/l
Turbidez	Ausencia	Durante la conservación puede aparecer ligera turbidez o pequeña cantidad de partículas
pH (1% proteína)	6,8 \pm 0,4	6,4 - 7,2
Potencia:	Anti-difteria ≥ 2 U antitoxina/ml Anti-sarampión $\geq 0,5$ veces del nivel de RISC. Anti-polio (por lo menos un tipo): Nivel de anticuerpos neutralizantes ≥ 1 vez para tipos 1 y 2 y 2,5 veces para tipo 3 del nivel de RISC*	Anti-hepatitis B $\geq 0,5$ U/g Ig. A concentración de 160g/l ha de contener 2 anticuerpos (uno antivírico y otro antibacteriano) en concentración ≥ 10 veces del material de partida. Si indicación profilaxis hepatitis A: anti-VHA ≥ 100 U/ml
Estabilidad al calor	No presenta signos de gelación a 57° C, 4h	-
Solubilidad (para liofilizados)	-	≤ 20 minutos 20-25° C
Agua (liofilizado)	-	$\leq 3\%$
Pirógenos	Satisface el ensayo (151)	Satisface el ensayo (1m/Kg) (2.6.1)
Esterilidad	Satisface el ensayo (71)	Satisface el ensayo (2.6.8)
Temperatura de conservación	2° a 8° C	-
Fecha de caducidad y Etiquetaje	No más de 3 años a 5° C. Indicaciones de uso. Proporciona terapia sustitutiva en pacientes con agammaglobulinemia o hipogammaglobulinemia. No es para uso I.V. No está indicada para profilaxis o tratamiento de rubeola, sarampión o polio.	Para líquidos: volumen y g/l proteína. Para liofilizados la cantidad de proteína del envase y composición y volumen del líquido de reconstitución. Contenido y subclases de IgG. Vía de administración. Condiciones de conservación. Fecha caducidad. Cuando proceda indicar que es adecuada para profilaxis VHA (UI anti-VHA/ml) y nombre y cantidad de antimicrobiano.

* Requerimientos del capítulo de Inmunoglobulina del CFR.

TABLA 6
Comparativo de inmunoglobulina anti-D

	USP	F.Eur/RFE
Material de partida	Plasma humano conteniendo anticuerpos a factor Rh. Cumplir capítulo "Biologics"	Plasma humano de donantes D-negativos inmunizados con antígeno D. El plasma cumple con Monografía Inmunoglobulina normal de F.Eur/RFE excepto número mínimo de donantes y contenido de proteínas totales
Producción	-	Incluye 1 o varias etapas para eliminar o inactivar virus. Ha de dar lugar a un producto que a 160g/l contenga 2 anticuerpos (uno antivirico y otro anti bacteriano en concentración ≥ 10 veces del material de partida)
Concentración	10-18 g/100ml	No hay mínimo contenido de proteínas
Antimicrobianos	Sí	Sí sólo en multidosis
Identificación		
Prueba 1	-	Inmunodifusión (Sólo positivo con anti humano)
Prueba 2	-	Inmunolectroforesis (comportamiento de IgG)
Ensayos		
Pureza	$\geq 90\%$	$\geq 90\%$ (electroforesis)
Estabilizante	Glicina: 0,3M	Glicina 22,5 g/l en solución salina fisiológica (prep. Líquidas) Glicina 60 g/l (prep. liofilizadas)
Turbidez	-	Durante la conservación puede aparecer ligera turbidez o pequeña cantidad de partículas
pH (1% proteína)	-	6,4 - 7,2
Potencia: anti-D	con actividad mayor a la US Referencia de IgRh	Liofilizada: entre 90% - 111% de actividad declarada. Líquida: No menos de 90% ni más de 133% de actividad declarada.
	<i>especif. método</i> Método adecuado	Hemaglutinación
Degradación acelerada (formas líquidas)	-	4 sem. 37° C. produce pérdida actividad $\leq 20\%$
Solubilidad (liofilizados)	-	≤ 20 minutos 20-25° C
Distribución molecular	<i>especif. método</i> -	Monómero+dímero $\geq 85\%$ Polímeros+agregados $\leq 10\%$ HPLC
Agua (liofilizado)	-	$\leq 3\%$
Pirógenos	Satisface el ensayo (151)	Satisface el ensayo (1m/Kg) (2.6.8)
Esterilidad	Satisface el ensayo (71)	Satisface el ensayo (2.6.1)
Temperatura de conservación	2° a 8° C	-
Fecha de caducidad y Etiquetaje	No posterior a 6 meses después de la fecha de salida de las condiciones de conservación en frío del fabricante o menos de un año desde la fecha de fabricación	UI por envase. Cumplir con monografía de inmunoglobulina IM Para líquidos: volumen y g/l proteína. Para liofilizados la cantidad de proteína del envase y composición y volumen del líquido de reconstitución. Vía de administración. Condiciones de conservación. Fecha de caducidad. Cuando proceda nombre y cantidad de antimicrobiano

TABLA 7

Comparativo monografías de inmunoglobulina de VHB

	USP	F.Eur/RFE
Material de partida	Plasma humano conteniendo títulos altos de anticuerpos frente al antígeno de superficie del VHB. Cumplir capítulo "Biologics"	Plasma humano de donantes seleccionados y/o inmunizados con anticuerpos frente al HbsAg del VHB. El plasma cumple con Monografía Inmunoglobulina normal de F.Eur/RFE excepto número mínimo de donantes y contenido de proteínas totales
Producción	-	Incluye 1 o varias etapas para eliminar/inactivar virus. Puede contener Ig humana normal.
Concentración	10-18g/100ml	No hay mínimo contenido de proteínas
Antimicrobianos	Sí	Sólo en preparaciones multidosis
Estabilidad	-	Demostrar estabilidad durante la fase de desarrollo del producto
Identificación		
Prueba 1	-	Inmunodifusión (sólo positivo con antihumano)
Prueba 2	-	Inmunolectroforesis (comportamiento de IgG)
Ensayos		
Pureza	≥90%	≥90% (electroforesis)
Estabilizante	Glicina: 0,3M	Glicina 22,5 g / l en solución salina fisiológica (prep. Líquidas). Glicina 60 g/l (prep. liofilizadas)
Turbidez	Sin turbidez	Durante la conservación puede aparecer ligera turbidez o pequeña cantidad de partículas
pH (1% proteína)	6,4 - 7,2	6,4 - 7,2
Potencia: <i>especif.</i>	con actividad no menor a la US Referencia de Ig hepatitis B	No menos de 100 UI/ml
<i>método</i>	Método RIA aprobado	Inmunoensayo o método adecuado
Solubilidad (liofilizados)	-	≤ 20 minutos 20-25° C
Distribución molecular <i>especif.</i>	≥ 80 % Ig, en forma monomérica. No fragmentos detectables por ultracentrifugación. No agregados de coeficiente de sedimentación >12S	Monómero+dímero ≥ 85% Polímeros+agregados ≤ 10%
<i>método</i>		HPLC
Agua (liofilizado)	-	≥ 3%
Pirógenos	Satisface el ensayo (151)	Satisface el ensayo (1m/Kg) (2.6.8)
Esterilidad	Satisface el ensayo (71)	Satisface el ensayo (2.6.1)
Temperatura de conservación	2° a 8° C	-
Fecha de caducidad y Etiquetaje	No más de 1 año (2 - 8° C) Uso no intravenoso	UI por envase. Cumplir con monografía de inmunoglobulina IM. Para líquidos: volumen y g/l proteína. Para liofilizados la cantidad de proteína del envase y composición y volumen del líquido de reconstitución. Vía de administración. Condiciones de conservación. Fecha caducidad. Cuando proceda nombre y cantidad de antimicrobiano. Envase de vidrio incoloro, al vacío y protegido

TABLA 8

Comparativo monografías de inmunoglobulina de la rabia

	USP	F.Eur/RFE
Material de partida	Plasma o suero de donantes negativos para antígeno de superficie de VHB inmunizados con la vacuna de la rabia y que han desarrollado anticuerpos. Cumplir capítulo "Biologics"	Plasma de donantes humanos inmunizados frente a la rabia con anticuerpos específicos neutralizantes frente al virus de la rabia. El plasma cumple con la monografía de IgM, excepto el mínimo número de donantes y el contenido mínimo de proteínas
Producción	-	Incluye 1 o varias etapas para eliminar/inactivar virus. Puede contener Ig humana normal
Concentración	10-18 g/100ml	No hay mínimo contenido de proteínas
Antimicrobianos	Sí	Solo en preparaciones multidosis
Estabilidad		Demostrar estabilidad durante la fase de desarrollo del producto
Identificación		
Prueba 1	-	Imunodifusión (sólo positivo con anti-humano)
Prueba 2	-	Inmunolectroforesis (comportamiento de IgG)
Ensayos		
Pureza	≥ 90%	≥ 90% (electroforesis)
Estabilizante	Glicina: 0,3M	Glicina 22,5 g/l en solución salina fisiológica (prep. líquidas) Glicina 60 g/l (prep. liofilizadas)
Turbidez	Ligeramente opalescente	Durante la conservación puede aparecer ligera turbidez o pequeña cantidad de partículas
pH (1% proteína)	6,4-7,2	6,4 ? 7,2
Potencia: <i>Especif.</i>	con actividad: 150UI/ml (media geométrica del límite inferior > 110 UI / ml, 95% intervalo de confianza), respecto US Referencia de Ig rabia	≥150 UI/ml (límites de confianza: 80% -125% p=0,95)
<i>Método</i>	Método neutralización en ratón o cultivo celular	En cultivo celular observar la presencia de virus no neutralizado por inmunofluorescencia
Solubilidad (liofilizados)	-	≤ 20 minutos 20°-25°C
Distribución molecular <i>Especif.</i>	≥ 80 % monómeros. No fragmentos de coeficiente de sedimentación < 6 S y no agregados > 12S	Monómero+dímero ≥ 85% Polímeros+agregados ≤ 10% HPLC
<i>Método</i>		
Agua (liofilizado)	-	≤ 3%
Pirógenos	Satisface el ensayo (151)	Satisface el ensayo (1m/Kg) (2.6.8)
Esterilidad	Satisface el ensayo (71)	Satisface el ensayo (2.6.1)
Temperatura de conservación	2° a 8° C	-
Fecha de caducidad y Etiquetaje	No más de 1 año (2° - 8° C) Uso no intravenoso	Cumplir con monografía de inmunoglobulina IM. Para líquidos: volumen y g/l de proteína. Para liofilizados la cantidad de proteína del envase y composición y volumen del líquido de reconstitución. Vía de administración. Condiciones de conservación. Fecha caducidad. Cuando proceda nombre y cantidad de antimicrobiano. Envase de vidrio incoloro, al vacío y protegido

TABLA 9

Comparativo monografías de inmunoglobulina del tétanos

	USP	E.Eur/RFE
Material de partida	Plasma de donantes que han sido inmunizados con toxoide tetánico. Cumplir capítulo "Biologics"	Plasma que contiene anticuerpos específicos contra la toxina de Clostridium Tetani. Se puede añadir Ig Normal. Cumple con la monografía de IgM excepto en número de donantes y contenido proteico
Producción	-	Incluye 1 o varias etapas para eliminar/inactivar virus. Puede contener Ig humana normal
Concentración	10-18 g/100ml	No hay mínimo contenido de proteínas
Antimicrobianos	Sí	Sólo en preparaciones multidosis
Estabilidad		Demostrar estabilidad durante la fase de desarrollo del producto
Identificación		
Prueba 1	-	Imunodifusión (Sólo positivo con anti humano)
Prueba 2	-	Imunoelectroforesis (comportamiento de IgG)
Ensayos		
Pureza	≥ 90%	≥ 90% (electroforesis)
Estabilizante	Glicina: 0,3M	Glicina 22,5 g/l en solución salina fisiológica (prep. Líquidas) Glicina 60 g/l (prep. liofilizadas)
Turbidez	-	Durante la conservación puede aparecer ligera turbidez o pequeña cantidad de partículas
pH (1% proteína)	6,4 - 7,2	6,4 - 7,2
Potencia <i>especif.</i>	> 50 U antitoxina/ml con el Estándar Antitoxina de Tétanos US en cobayas	≥100 UI/ml de antitoxina tetánica /ml (límites de confianza 80% -125% p=0.95)
<i>método</i>		Durante el desarrollo del producto se debe encontrar una relación entre método de capacidad neutralizante en ratón (se describe) e inmunoensayo para control de lotes
Solubilidad (liofilizados)	-	≤ 20 minutos 20°-25°C
Distribución molecular: <i>especif. método</i>	-	Monómero+dímero ≥ 85% Polímeros+agregados ≤ 10% HPLC
Agua (liofilizado)	-	≥ 3%
Pirógenos	Satisface el ensayo (151)	Satisface el ensayo (1m/Kg) (2.6.8)
Esterilidad	Satisface el ensayo (71)	Satisface el ensayo (2.6.1)
Temperatura de conservación	2° a 8° C	-
Fecha de caducidad y Etiquetaje	3 años (2° - 8° C) Uso no intravenoso	- Cumplir con monografía de inmunoglobulina IM. Para líquidos: volumen y g/l proteína. Para liofilizados la proteína del envase y composición y volumen del líquido de reconstitución. Vía de administración. Condiciones de conservación. Fecha caducidad. Cuando proceda nombre y cantidad de antimicrobiano. Envase de vidrio incoloro, al vacío y protegido

TABLA 10
Comparativo monografías de inmunoglobulina de la varicela

	USP	F.Eur/RFE
Material de partida	Plasma de donantes que han sido seleccionados con títulos altos de anticuerpos a varicela-zoster. No reactiva para HBsAg. Cumplir capítulo "Biologics"	Plasma que contiene anticuerpos específicos de la varicela. Cumple con la monografía de IgM excepto en número de donantes y contenido proteico y, cuando esté autorizado, en el ensayo de anticuerpos antiHBs
Producción	Fraccionamiento con alcohol	Incluye 1 o varias etapas para eliminar o inactivar virus. Puede contener Ig humana normal
Concentración	15-18 g/100ml	No hay mínimo contenido de proteínas
Antimicrobianos	Timersal 1/10000	Sólo en preparaciones multidosis
Estabilidad	-	Demostrar estabilidad durante la fase de desarrollo del producto
Ensayos		
Pureza	≥99%	≥90% (electroforesis)
Estabilizante	Glicina: 0,3M	Glicina 22,5 g/l en solución salina fisiológica (prep. Líquidas) Glicina 60 g/l (prep. liofilizadas)
pH (1% proteína)	7	6,4 - 7,2
Potencia:	≥125 U/2,5 ml	No menos de 100 UI/ml. /ml (límites de confianza 80 - 125% p=0,95)
	<i>especific. método</i> Titulación por fluorescencia	Inmunoensayo
Identificación		
Prueba 1	-	Inmunodifusión (Solo positivo con anti humano)
Prueba 2	-	Inmunoelectroforesis (comportamiento de IgG)
Solubilidad (liofilizados)	-	Preparaciones líquidas disolver completamente en 20 minutos a 20°-25°C
Distribución molecular	-	Monómero+dímero ≥ 85%
	<i>especific. método</i> -	Polímeros+agregados ≤ 10%
	-	HPLC
Agua (liofilizado)	-	≤ 3%
Pirógenos	Satisface el ensayo (151)	Satisface el ensayo (1m/Kg) (2.6.8)
Esterilidad	Satisface el ensayo (71)	Satisface el ensayo (2.6.1)
Temperatura de conservación	2° a 8° C	-
Fecha de caducidad y Etiquetaje	2 años (2 - 8° C) Uso intramuscular con dosis recomendada según peso corporal	Cumplir con monografía de inmunoglobulina IM Para líquidos: volumen y g/l proteína. Para liofilizados la proteína del envase y composición y volumen del líquido de reconstitución. Vía de administración. Condiciones de conservación. Fecha caducidad. Cuando proceda nombre y cantidad de antimicrobiano. Envase de vidrio incoloro, al vacío y protegido.

TABLA 11

Comparativo monografías del factor VIII

	USP	F.Eur/RFE
Material de Partida	Plasma humano de donantes con ausencia de HBsAg. Cumplir capítulo "Biologics"	Plasma humano. Cumple Monografía de plasma F.Eur/RFE
Potencia	No menos de 100 U. FAH/g prot	No menos de 20 UI de FVIII: C/ml de preparación reconstituida y no menos de 1 UI FVIII:C/mg prot. Total antes de añadir estabilizador
Producción	-	Incluye etapas de inactivación vírica validadas
Estabilizantes	Heparina sódica o citrato sódico	Sí
Antimicrobianos	-	No
actividad fvW (indicación fvW) <i>especific. método</i>	-	vW: Caracterización y determinación relativa multímeros: Western Blot (SDS) 60-140% Determinación del cofactor ristocetina o actividad de unión al colágeno
Identificación		
Prueba 1	-	Inmunodifusión (sólo positivo con antisuero humano)
Prueba 2	-	Valoración de la actividad de Factor VIII y vW, si contiene
Ensayos		
pH	-	6,5 - 7,5
Solubilidad	-	Disolución en 10 min.
Osmolaridad	-	No menos de 240 mOsmol/kg
Proteínas Totales	-	Met. Kjeldahl
Hemaglutininas anti-A y anti-B	-	Dilución 1/64 sin aglutinación. Met. Indirecto
HBsAg	-	No se detecta. Método: p.e. Enzimoimmunoensayo
Agua	-	No más del 3,0%
Esterilidad	Satisface el ensayo (71)	Satisface ensayo (2.6.1)
Pirógenos	Satisface ensayo (151)	Satisface ensayo. Inyectar no menos de 30 UI de FVIII:C/kg (2.6.8)
Valoración fvIII <i>especific. método</i>	80-120% y no menos de 100 U. FAH/g prot. Cumple con los requisitos del estándar de FAH de US	80-120%. Límite de confianza: 80%-120%
Fecha de caducidad Etiquetaje	No más de 2 años desde fabricación. Dentro de ese periodo puede almacenarse a Tª ambiente y usarse dentro de los 6 meses desde su almacenaje. Indicar que se usa en las 4 h. tras la reconstitución, uso intravenoso y utilización con un filtro durante su administración.	Método de sustratos cromogénicos UI de fvIII:C y fvW (si procede), cantidad de proteínas por envase, nombre y cantidad de sustancias añadidas, nombre y volumen del líquido de reconstitución conservación, caducidad, indicar que la transmisión de agentes infecciosos no se puede excluir totalmente con derivados sanguíneos

TABLA 12

Comparativo monografías del Complejo Protrombínico

	USP	F.Eur/RFE
Material de Partida	Obtenido de plasma venoso de donantes sanos	Plasma humano. Cumple Monografía de plasma F.Eur/RFE. La potencia de la preparación reconstituida no es inferior a 20 UI de factor IX /ml
Producción	-	El proceso de producción se diseña para minimizar el potencial trombogénico e incluyen pasos de eliminación/inactivación viral
Estabilizantes	-	Pueden utilizarse: heparina, antitrombina
Conservantes	No contiene	No contiene
Características	Polvo liofilizado	Polvo o sólido friable, blanco o ligeramente coloreado, muy higroscópico.
Identificación		Imunodifusión (sólo positivo con antisuero humano). Valoración de actividad de Factor IX y Valoración de factores II, VII y X
Prueba 1	-	
Prueba 2	-	
Ensayos		
pH	-	6,5-7,5
Solubilidad	-	La preparación se disuelve añadiendo el disolvente indicado y agitando suavemente en unos 10 minutos. La solución obtenida es límpida y puede ser ligeramente coloreada.
Osmolaridad	-	> 240 mosmol/ Kg
Proteínas Totales	-	Met. Kjeldahl
Factores de coagulación activados	-	Aplicando el método descrito, el tiempo de coagulación no es inferior a 150 s.
Heparina <i>especif.</i>	-	En ningún caso tendrá mas de 0,5 UI de Heparina /UI Factor IX.
<i>método</i>	-	Método F.Eur 2.7.12.
Trombina	-	Según el método descrito, no debe aparecer coagulación en los ensayos con la preparación
Agua	-	≥ 3,0%
Esterilidad	Satisface el ensayo (71)	Satisface ensayo (2.6.1)
Pirógenos	Satisface ensayo (151)	Satisface ensayo. Inyectar no menos de 30 UI de FIX:C/kg (2.6.8)
Potencia factor IX <i>especif. método</i>	80-120% de la potencia declarada respecto al USP estándar	80%-125%. Límite de confianza: 80%-125% Método F.Eur
factor VII	-	Sólo si el factor está declarado. Método 2.7.10.
factores II y X	-	Contenido 80%-125% de la actividad declarada. Sólo si están declarados. Contenido 80%-125% de la actividad declarada.
Fecha de caducidad y Etiquetaje	Caducidad 2 años. Guardar en nevera en recipiente hermético. Indicación de uso en las cuatro horas de reconstituido. Indicación de uso intravenoso y utilización de un filtro durante su administración.	Fecha de caducidad en la etiqueta. Conservar protegido de la luz. Etiquetado: Contenido en Factor IX y si es aplicable Factores II, VII y X. Si es aplicable que contiene proteína C y/o proteína S. Cantidad de proteína del envase. Nombre y cantidad de sustancias añadidas, incluida la heparina si procede. Volumen y composición del líquido de reconstitución. Condiciones de conservación. Indicar que la transmisión de agentes infecciosos no se puede excluir totalmente con derivados sanguíneos

Guia de administração de anti-infecciosos por via parentérica

Rev. O.F.I.L. 2001, 11; 3: 64-70

PAULA DINIS, A.

Farmacêutica Hospitalar

Hospitais da Universidade de Coimbra

Resumo

O presente trabalho aborda a problemática da preparação, administração e estabilidade em solução dos anti-infecciosos injectáveis, que por vezes se preparam e administram de forma incorrecta, comprometendo assim a sua segurança e eficácia.

Palabras clave: Anti-infecciosos, injectáveis, reconstituição, diluição, administração, estabilidade.

Guide to the administration of antimicrobials by parenteral use

Summary

In this study we approach the problem of preparation, administration, and stability of injectable anti-infectious, which many times, were prepared and administrated in unusable form, becoming involved his safety end efficacy.

Key words: Anti-infectious, injectable, reconstitution, dilution, administration, stability.

Introdução

Neste trabalho faz-se uma revisão da preparação e administração dos anti-infecciosos para administração parentérica. Os medicamentos para administração intravenosa requerem mais conhecimentos e precaução do que qualquer outro método de administração. Os níveis séricos atingem concentrações mais elevadas num curto espaço de tempo, as reacções adversas podem ocorrer imediatamente e são mais graves, quando a administração é feita por esta via.

A estabilidade e a compatibilidade físico-química dos fármacos, são factores determinantes da segurança e qualidade na administração do medicamento ao doente. A formulação, a compatibilidade e a duração da estabilidade de um fármaco são o resultado da inter-relação de vários factores, decorrentes da natureza da própria molécula, dos excipientes e dos diluentes utilizados.

Objectivo

O objectivo deste trabalho, é o de colocar à disposição da equipa de saúde, uma fonte de informação de carácter prático e que possibilite o acesso em tempo útil.

Material e métodos

Como metodologia de trabalho recorreu-se à consulta do Resumo das Características do Medicamento (RCM) de cada marca comercial e a revisão bibliográfica mais representativa e especializada nesta área de conhecimentos, entre elas podem-se citar; Martindale e o Trissel.

Descrição sumaria das principais vias de administração parenteral

Via intramuscular - I.M.

Administração directa do injectável na massa muscular. A zona mais usual é a massa muscular do glúteo.

Via intravenosa - I.V.

Directa

Caracteriza-se pela administração directa dos medicamentos na veia, ou através de um ponto de injeção no catéter. Dependendo do tempo e duração da administração denomina-se por **bólus** se dura menos de um minuto e **IV lenta** se dura 2-10 minutos.

Perfusão intermitente

Caracteriza-se pela administração de preparações medicamentosas injectáveis já diluídas através de sistemas de perfusão; usa-se para volumes compreendidos entre 50-100ml, perfundidos à velocidade de 120-210 ml/h.

Perfusão contínua

Caracteriza-se pela administração de medicamentos através de sistemas de perfusão regulados por bombas perfusoras; usa-se para grandes volumes, superiores a 500ml, perfundidos à velocidade de 100-125ml/h.

Tipos	Tempo (min.)	Volume (ml)	Velocidade (ml/min.)
I.V. directa	2-10	10	0,5-1,0
I.V. intermitente	15-120	50-250	2,0-3,5
I.V. contínua	240	500	1,7-2,5

Bibliografía

1. Resumo das Características dos Medicamentos (RCMs) aprovados pelo INFARMED.
2. Trissel L. Handbook of injectable drugs. 8th ed. American Society of Hospital Pharmacists, 1994.
3. Martindale. The extra Pharmacopeia. 29 ed. The Pharmaceutical Press. London 1989.
4. Drug Information. American Hospital Formulary Service. American Society of Hospital Pharmacists, 1988.
5. British National Formulary. British Medical Association and the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, 1994.

Nome genérico / Apresentação	Laboratório	Reconstituição	Diluição / Administração	Estabilidade após reconstituição / diluição
Aciclovir (sódico) 250 mg - I.V. (Perfusão) (Zovirax®)	Glaxo Wellcome	Perfusão - 10 ml de água p.p.i. ou cloreto de sódio a 0,9%.	Perfusão - diluir em 100 ml de: cloreto de sódio a 0,45% e a 0,9%; cloreto de sódio a 0,18%; cloreto de sódio a 0,45%; glicose a 4%; sol. de lactato de ringer. Administrar durante 60 min. Conc.: < 5mg/ml.	Reconst.: 12 horas à temp. ambiente. Diluição: 12 horas à temp. ambiente.
Amicacina (sulfato) 250 mg/ml - 2ml - I.M./I.V. (Amikacina Normon®)	Farma APS	Sol. pronta	I.M. - injectar profundamente no músculo glúteo. Perfusão - diluir em 100-200 ml de: cloreto de sódio a 0,9%; glicose a 5%; sol. de lactato de ringer. Conc: 0,25 - 5mg/ml. Administrar durante 30-60 min.	Diluição: 24 horas à temp. ambiente.
Amoxicilina (sódica) +Ac. Clavulânico (potássico) 1000 / 200 mg - I.V./Perfusão 2000 / 200 mg - Perfusão (Augmentin®)	Beecham	I.V. - 20 ml de água p.p.i. Perfusão - 20 ml de água p.p.i.	I.V. - administrar lentamente: 3-4 min. Perfusão - diluir em 100 ml de: cloreto de sódio a 0,9%; lactato de sódio M/6; sol. de lactato de ringer. Administrar durante 30-40 min.	Reconst.: 20 min. Diluição: 8 horas no frigorífico. 1 hora à temp. ambiente.
Ampicilina (sódica)* 500 mg - I.M./I.V. 1g - I.M./I.V.		I.M. - 500 mg em 3 ml; 1g em 5 ml de água p.p.i. I.V. - 20-30 ml de água p.p.i. ou cloreto de sódio a 0,9%. Perfusão - 5 ml de água p.p.i.	I.M. - injectar profundamente no músculo glúteo. I.V. - administrar durante: 10-15 min. Perfusão - diluir em 100 ml de: cloreto de sódio a 0,9%; sol. de lactato de ringer. Conc.: ≤ 30mg/ml. Administrar durante 15-60 min.	Administrar de imediato.
Anfotericina B (sódica) 50 mg - I.V. (Perfusão) (Fungisone®)	Bristol Meyers Squibb	Perfusão - 10 ml de água p.p.i.	Perfusão - diluir com 500 ml de glicose a 5%. Conc.: ≤ 0,1mg/ml Administrar durante 6 horas.	Reconst.: 24 horas no frigorífico. Diluição: Usar de imediato.
Anfotericina B complexo lipídico 5mg/ml - 20ml - I.V. (Perfusão) (Abelcet®)	Esteve Farma	Sol. pronta.	Perfusão - Retirar a dose adequada necessária de Abelcet® dos frascos com uma seringa estéril utilizando uma agulha 18. Retirar a agulha de cada seringa cheia e substituir pela agulha com filtro de 5 micra incluída na embalagem. Diluir em 500 ml de glicose a 5%. Vel. de perfusão: 2,5 mg/Kg/hora. Conc.: 1mg/ml	Diluição: 48 horas no frigorífico.
Anfotericina B solução coloidal 50 mg - I.V. (Perfusão) (Ambisome®)	Wyeth Lederle	Perfusão - 12 ml de água p.p.i. de forma a obter uma conc.: 4mg/ml agitar vigorosamente durante 15 segundos.	Perfusão - Retirar o volume calculado de sol. reconstituída utilizando um filtro de 5 micra fornecido na embalagem. Diluir com 1 a 19 partes (volume) de glicose a 5%. Conc.: 0,2 - 2mg/ml. Administrar durante 30-60 min.	Reconst.: 24 horas no frigorífico. Diluição: 6 horas
Aztreonam 1 g - I.M./I.V. (Azactam®)	Bristol Meyers Squibb	I.M. - 3ml de água p.p.i. ou cloreto de sódio a 0,9% I.V. - 6-10 ml de água p.p.i. Perfusão - 3ml de água p.p.i.	I.M. - injectar profundamente no músculo glúteo. I.V. - administrar lentamente: 3-5 min. Perfusão - diluir com 50 ml de: cloreto de sódio a 0,9%; glicose a 5% ou a 10%; solução de ringer; sol. de lactato de ringer; lactato de sódio M/6. Conc. ≤ 20mg/ml. Administrar durante 20-60 min.	Reconst.: 24 horas à temp. ambiente. 3 dias no frigorífico. Diluição: 24 horas à temp. ambiente. 3 dias no frigorífico. Usar de imediato se conc. > 20mg/ml.
Cefazolina (sódica) 1 g - I.M. 1 g - I.V. (Cefamezin®) (Kurgan®)	Hikma Farmacêutica / Farma-APS	I.M. - 4ml de cloridrato de lidocaína 0,5%. I.V. - 10 ml de água p.p.i.	I.M. - injectar em grande massa muscular. I.V. - administrar lentamente: 3-5 min. Perfusão - diluir em 50-100 ml de: cloreto de sódio a 0,9%; glicose a 5% ou 10%; glicose a 5% em cloreto de sódio a 0,9%; sol. de lactato de ringer. Administrar durante: 15-60 min.	Reconst.: 24 horas à temp. ambiente. 96 horas no frigorífico.

Nome genérico / Apresentação	Laboratório	Reconstituição	Diluição / Administração	Estabilidade após reconstituição / diluição
Cefepima (cloridrato) 1 g - I.V./I.M. (Maxipime®)	Bristol Meyers Squibb	I.M. - 3 ml de água p.p.i. ou cloridrato de lidocaína 0,5% ou 1%. I.V. - 10 ml de água p.p.i.	I.M. - injectar em grande massa muscular. I.V. - administrar lentamente: 3-5 min. Perfusão - diluir em: cloreto de sódio a 0,9% (com ou sem glicose a 5%); glicose a 5% ou 10%; sol. lactato de ringer (com ou sem glicose a 5%); lactato de sódio M/6.	Reconst.: 12 horas à temp. ambiente. 24 horas no frigorífico.
Cefodizima (di-sódica) 1 g - I.M./I.V. 2 g - I.M./I.V. (Modivid®)	Hoescht Marion Roussel	I.M. - 1 g em 4 ml; 2 g em 10 ml de água p.p.i. ou lidocaína a 1%. I.V. - 1 g em 4 ml; 2 g em 10 ml de água p.p.i.	I.M. - injectar profundamente no músculo glúteo. I.V. - administrar lentamente: 3-5 min. Perfusão - diluir em 40 ml de água p.p.i.; cloreto de sódio a 0,9%; sol. de ringer; sol. de lactato de ringer. Administrar em: 20-30 min.	Reconst.: 6 horas à temp. ambiente. 24 horas no frigorífico. Diluição: 6 horas à temp. ambiente. 24 horas no frigorífico.
Cefotaxima (sódica)* 1 g - I.M./I.V. (Ralapar®) (Totam®)	Hoescht Marion Roussel / Hikma Farmacêutica	I.M. - 4 ml de água p.p.i. ou lidocaína 1%. I.V./Perfusão - 4 ml de água p.p.i.	I.M. - injectar profundamente no músculo glúteo. I.V. - administrar lentamente: 3-5 min. Perfusão - diluir em 40-100 ml de: cloreto de sódio a 0,9%; glicose a 5%. Administrar durante: 20-60 min.	Reconst.: 24 horas à temp. ambiente. 96 horas no frigorífico. (Totam®) Diluição: 24 horas à temp. ambiente.
Cefoxitina (sódica) 1 g - I.M. 1 g - I.V. (Mefoxin®)	Merck Sharp & Dohme	I.M. - 2 ml de cloridrato de lidocaína a 0,5% ou a 1%. I.V. - 10 ml de água p.p.i.	I.M. - injectar em grande massa muscular. I.V. - administrar lentamente: 3-5 min. Perfusão - diluir em 50-100 ml de: cloreto de sódio a 0,9%; glicose a 5%. Administrar durante: 15-60 min.	Reconst.: 24 horas à temp. ambiente. 48 horas no frigorífico. Diluição: 24 horas à temp. ambiente. 7 dias no frigorífico.
Cefradina (sódica)* 1 g - I.M./I.V.		I.M. - 4 ml de água p.p.i. I.V./Perfusão - 10 ml de água p.p.i.	I.M. - injectar profundamente no músculo glúteo. I.V. - administrar lentamente: 3-5 min. Perfusão - diluir em 50-100 ml de: cloreto de sódio a 0,9%; glicose a 5%. Conc.: < 30-50 mg/ml Administrar durante: 15-30 min.	Reconst.: 2 horas à temp. ambiente. 24 horas no frigorífico. Diluição: 8 horas no frigorífico.
Ceftazidima (sódica)* 1 g - I.M. 1 g - I.V. (Cefortam®)	Glaxo Wellcome	I.M. - 3 ml de água p.p.i. I.V./Perfusão - 10 ml de água p.p.i.	I.M. - injectar profundamente no músculo glúteo ou na parte lateral da coxa. I.V. - administrar lentamente: 3-5 min. Perfusão - diluir em 50 ml de: água p.p.i.; glicose a 0,5%; cloreto de sódio a 0,9%; sol. de ringer; sol. de lactato de ringer. Administrar durante: 30 min.	Reconst.: 6 horas à temp. ambiente. 24 horas no frigorífico. Diluição: 24 horas à temp. ambiente. 48 horas no frigorífico.
Ceftizoxima (sódica) 1 g - I.M. 1 g - I.V. (Ceftizox®)	Hikma Farmacêutica	I.M. - 4 ml de cloridrato de lidocaína a 0,5%. I.V./Perfusão - 10 ml de água p.p.i.	I.M. - injectar em grande massa muscular. I.V. - administrar lentamente: 3-5 min. Perfusão - diluir em: 50-100 ml de cloreto de sódio a 0,9%; glicose a 5% ou a 10%; glicose a 5% com cloreto de sódio a 0,9%, 0,45% ou 0,2%; sol. de ringer; sol. de lactato de ringer.	Reconst.: 24 horas à temp. ambiente. 96 horas no frigorífico. Diluição: 8 horas à temp. ambiente. 48 horas no frigorífico.
Ceftriaxone (sódica)* 1 g - I.M. 1 g - I.V.		I.M. - 3,5 ml de cloridrato de lidocaína a 1%. I.V. - 10 ml de água p.p.i.	I.M. - injectar profundamente no músculo glúteo. I.V. - administrar lentamente: 3-5 min. Perfusão - diluir em 50-100 ml de: cloreto de sódio a 0,9%; glicose a 5%. Conc.: 10-40 mg/ml. Administrar durante: 30 min.	Reconst.: 3 dias à temp. ambiente. 10 dias no frigorífico. Diluição: 24 horas à temp. ambiente. 3 dias no frigorífico
Cefuroxima (sódica) 750 mg - I.M./I.V. (Curoxime®)	Glaxo Wellcome	I.M. - 3 ml de água p.p.i. I.V. - 6 ml de água p.p.i.	I.M. - injectar profundamente no músculo glúteo. I.V. - administrar lentamente: 3-5 min. Perfusão - diluir em 50-100 ml de: água p.p.i.; cloreto de sódio a 0,9%; glicose a 5%. Administrar durante 30 min.	Reconst.: 5 horas à temp. ambiente 48 horas no frigorífico. Diluição: 24 horas à temp. ambiente.
Cidofovir 75 mg/ml - 5 ml - I.V.(Perfusão) (Vistide®)	Pharmacia & Upjohn	Sol. pronta.	Perfusão - diluir em 100 ml de cloreto de sódio 0,9%. Administrar durante 60 min.	Diluição: 24 horas no frigorífico.
Ciprofloxacina (lactato) 2 mg/ml - 100 ml - I.V. (Perfusão) (Ciproxina 200®)	Bayer	Sol. pronta.	Perfusão - administrar directamente durante 30-60 min. Pode ser diluída em: cloreto de sódio a 0,9%; glicose a 5% e a 10 %; sol. de ringer.	Diluição: Administrar de imediato.

Nome genérico / Apresentação	Laboratório	Reconstituição	Diluição / Administração	Estabilidade após reconstituição / diluição
Clarithromicina (lactobionato) 500 mg - I.V. (Perfusão) (Klacid®)	Abbott	Perfusão - 10 ml de água p.p.i.	Perfusão - diluir em 250 ml de: cloreto de sódio 0,9%; glicose a 5%; glicose a 5% em sol. de lactato de ringer; sol. lactato de ringer; glicose a 5% em cloreto de sódio a 0,3% ou 0,45%. Conc. = 2mg/ml Administrar durante 60 min.	Reconst.: 24 horas à temp. ambiente 48 horas no frigorífico Diluição: 6 horas à temp. ambiente. 48 horas no frigorífico
Clindamicina (fosfato) 150 mg/ml - 2 ml - LM, I.V./Perfusão) 150 mg/ml - 4 ml - LM, I.V./Perfusão) (Dalacin C®)	Pharmacia & Upjohn	Sol. pronta	LM - injectar profundamente no músculo glúteo. Perfusão - diluir em 100 ml de: cloreto de sódio a 0,9%; glicose a 5%. Administrar durante 30 min. (vel. de 30 mg/min.)	Diluição: 16 dias à temp. ambiente. 32 dias no frigorífico.
Cloxacilina (sódico)* 1 g - LM, I.V.		LM - 3 ml de cloridrato de lidocaína a 0,5% I.V./Perfusão - 10 ml de água p.p.i.	LM - injectar profundamente no músculo glúteo. I.V. - administrar lentamente: 3-5 min. Perfusão - diluir em 50-100 ml de: cloreto de sódio a 0,9%; glicose a 5%; glicose a 5% com cloreto de sódio a 0,2% ou 0,45% ou 0,9%; solução de lactato de ringer. Administrar durante 30-60 min.	Reconst.: 30 dias à temp. ambiente.
Cotrimoxazol (sódico) Sulfametoxazol 80 mg/ml; trimetoprim 16mg/ml - 5 ml I.V. (Perfusão) (Septin®)	Glaxo Wellcome	Sol. pronta	Perfusão - 1 amp. (5ml) - 125 ml 2 amp. (10ml) - 250 ml 3 amp. (15ml) - 500 ml diluir em : cloreto de sódio a 0,9%; glicose a 5% ou 10%; dextrano 70 a 6% em glicose a 5% ou cloreto de sódio a 0,9%; solução de lactato de ringer. Administrar durante 60-90 min.	Diluição: Administrar de imediato.
Eritromicina (lactobionato) 1 g - I.V. (Perfusão) (Eritocina®)	Abbott	Perfusão - 20 ml de água p.p.i.	Perfusão - diluir em 250 ml de: cloreto de sódio a 0,9%; glicose a 5%; glicose a 5% em cloreto de sódio a 0,9%; glicose a 5% em lactato de ringer; sol de lactato de ringer. Administrar durante 20-60 min.	Reconst.: 24 horas à temp. ambiente. 14 dias no frigorífico. Diluição: 8 horas.
Estreptomina (sulfato)* 1 g - LM, I.V.		LM - 4 ml de água p.p.i. I.V./Perfusão - 10 ml de água p.p.i. ou cloreto de sódio a 0,9%.	LM - injectar profundamente no músculo glúteo. Perfusão - diluir em 100 ml de cloreto de sódio a 0,9%. Administrar durante 30-60 min.	Administrar de imediato.
Flucloxacilina (sódica) 500 mg - LM/ I.V./ LAnt, A.PI. (Floxacpen®)	Beecham	LM - 2 ml de água p.p.i. I.V. - 10-20 ml de água p.p.i. ou cloreto de sódio a 0,9%. Perfusão - 5-10 ml de água p.p.i. Intra-articular - 2-4 ml de água p.p.i. ou cloridrato de lidocaína a 0,5%. Intrapleurais - 5-10ml de água p.p.i.	LM - injectar profundamente no músculo glúteo. I.V. - administrar lentamente: 3-5 min Perfusão - diluir em 100 ml de: cloreto de sódio a 0,9%; glicose a 5%; lactato de sódio M/6; cloreto de sódio a 0,9% em glicose a 5%. Administrar durante 30 min.	Administrar de imediato.
Fluconazol 2 mg/ml - 50 ml - I.V./Perfusão) 2 mg/ml - 200 ml - I.V./Perfusão) (Diflucan®)	Pfizer	Sol. pronta.	Perfusão Soluções compatíveis: cloreto de sódio a 0,9%; glicose a 20%; sol. de ringer; sol. de lactato de ringer; bicarbonato de sódio a 4,2%. administrar a uma velocidade não superior a 10 ml/min.	
Foscarnet (sódico) 24 mg/ml - 500 ml - I.V./perfusão) (Foscavir®)	Astra	Sol. Pronta	Perfusão : Via periférica: diluir em 500 ml de: cloreto de sódio a 0,9%; glicose a 5%. Conc. = 12 mg/ml. Via central: Não diluir. Administrar durante 60 min.	Diluição: 7 dias (em sacos PVC). Depois de aberto o frasco: 24 horas.

Nome genérico / Apresentação	Laboratório	Reconstituição	Diluição / Administração	Estabilidade após reconstituição /diluição
Ganciclovir (sódico) 500 mg - I.V. (Perfusão) (Cymevene®)	Roche	Perfusão - 10 ml de água p.p.i.	Perfusão - diluir em 100 ml de: cloreto de sódio a 0,9%; glicose a 5%; sol. de ringer; sol de lactato de ringer. Conc.: = 10 mg/ml Administrar durante 60 min.	Reconst: 12 horas à temp. ambiente. Diluição: 24 horas no frigorífico.
Gentamicina (sulfato) 10 mg/ml - 1 ml - I.M./I.V. 40 mg/ml - 1ml - I.M./I.V. 40 mg/ml - 2ml - I.M./I.V. (Garalone®)	Schering Plough Farma	Sol Pronto	I.M. - injectar profundamente no músculo glúteo. I.V. - administrar lentamente: 2-3 min. Perfusão - diluir 80 mg em 50-100 ml de: cloreto de sódio 0,9%; glicose a 5%. Conc.: ≤ 1 mg/ml Administrar durante 30-60 min.	Diluição: 24 horas à temp. ambiente.
Imipenem / Cilastatina (sódica) 500 mg - I.M. 500 mg - I.V. (Perfusão) (Tienam®)	Merck Sharp & Dohme	I.M. - 2 ml de água p.p.i. ou cloreto de sódio a 0,9%. Perfusão -100 ml de: cloreto de sódio a 0,9%; glicose a 5% ou a 10%; glicose a 5% com cloreto de sódio a 0,45% ou 0,9%; glicose com cloreto de potássio a 0,15%; manitol a 5% ou 10%.	I.M. - injectar profundamente no músculo glúteo. Perfusão Administrar em: 20-30 min.	Reconst: (Perfusão) 4 horas à temp. ambiente. 24 horas no frigorífico. (I.M.) 1 hora.
Isepamicina 250mg/ml - 2ml I.M./I.V. (perfusão) (Isepacin®)	Schering Plough Farma	Sol. Pronto	I.M. - injectar em grande massa muscular. Perfusão - diluir em 50-100ml de: cloreto de sódio a 0,9%; sol. de lactato de ringer. Conc.: 0,25-10 mg/ml Administrar em: 30 min.	Diluição: 2 dias à temp. ambiente
Meropenem 500 mg - I.V. 1 g - I.V. (Meropen®)	Zeneca	I.V. - 10 ml de água p.p.i. para 500 mg de meropenem.	I.V. - administrar lentamente: 5 min. Perfusão - diluir em 50-200 ml de: cloreto de sódio a 0,9%; glicose a 5%; glicose a 5% com cloreto de sódio a 0,9%; Administrar durante 15-30 min.	Reconst.: 8 horas à temp. ambiente. 48 horas no frigorífico. Diluição: 8 horas à temp. ambiente. 48 horas no frigorífico. (em cloreto de sódio 0,9%) 3 horas à temp. ambiente. 14 horas no frigorífico. (nas sol. com glicose)
Metronidazol 5 mg/ml - 100 ml - I.V.(Perfusão) 5 mg/ml - 200 ml - I.V.(Perfusão) (Dumozol®)	Distrifarma	Sol. pronta	Perfusão Administrar: à velocidade de 5 ml/min.	Proteger da luz.
Netilmicina (sulfato) 15 mg/ml -1,5 ml - I.M./I.V. 100 mg/ml -1,5 ml - I.M./I.V. (Netromicina®)	Schering Plough Farma	Sol. pronta	I.M. - injectar profundamente no músculo glúteo. I.V. - administrar lentamente: 3-5 min. Perfusão - diluir em 50-200 ml de: cloreto de sódio a 0,9%; glicose a 5%; glicose a 5% em cloreto de sódio a 0,9%. Conc.: = 3 mg/ml. Administrar durante: 30-60 min.	Diluição: 7 dias à temp. ambiente. 7 dias no frigorífico.
Ofloxacina (cloridrato) 2 mg/ml -100 ml - I.V.(Perfusão) (Oflo,cet®)	Hoechst Marion Roussel	Sol. pronta	Perfusão Administrar durante 30 min. Compatível com: cloreto de sódio a 0,9%; glicose a 5%; frutose a 5%; sol. de ringer.	Diluição: Usar de imediato Proteger da luz
Pefloxacina (mesilato) 3,2 mg/ml - 125 ml - I.V.(Perfusão) (Peflacin®)	Rhône-Poulenc Rorer	Sol. pronta	Perfusão Administrar durante 60 min.	Diluição: Usar de imediato Proteger da luz
Penicilina G (benzatinica)* 600.000 U.I. - I.M. 1.2 M U.I. - I.M. 2.4 M U.I. - I.M.		I.M. - 2; 4; 6,5 ml de água p.p.i.	I.M. - injectar profundamente no músculo glúteo.	Reconst.: 7 dias no frigorífico.

Nome genérico / Apresentação	Laboratório	Reconstituição	Diluição / Administração	Estabilidade após reconstituição / diluição
Penicilina G (potássica)* 1 M U.I. - I.M./I.V. 20 M U.I. - I.V.		I.M. - 4 ml de água p.p.i. Perfusão - 10 ml de água p.p.i.	I.M. - injectar profundamente no músculo glúteo. Perfusão - diluir 1M U.I. em 50-100 ml de: cloreto de sódio a 0,9%; glicose a 5%. Administrar em 20-60 min. (Doses > 10 M U.I. diluir em 1-2 litros e dar em perfusão contínua - 24 horas).	Reconst.: 24 horas à temp. ambiente. 72 horas no frigorífico. Diluição: 24 horas à temp. ambiente.
Penicilina G (Sódica)* 1 M U.I. - I.M./I.V. 20 M U.I. - I.V.		I.M. - 4 ml de água p.p.i. Perfusão - 10 ml de água p.p.i.	I.M. - injectar profundamente no músculo glúteo. Perfusão - diluir 1M U.I. em 50-100 ml de: cloreto de sódio a 0,9%; glicose a 5%. Administrar em 20-60 min. (Doses > 10M U.I. diluir em 1-2 litros e dar em perfusão contínua - 24 horas).	Reconst.: 24 horas à temp. ambiente. 72 horas no frigorífico. Diluição: 24 horas à temp. ambiente.
Penicilina G (procaínica)* 400.000 U.I. - I.M. 2 M U.I. - I.M.		I.M. - 6,5 ml de água p.p.i.	I.M. - injectar profundamente no músculo glúteo.	Administrar de imediato.
Piperacilina / Tazobactam 4,5 g (4g / 500 mg) - I.V. 2,25 g (2g / 250g) - I.M./I.V. (Tazobac®)	Wyeth Lederle	I.M. - com 4 ml de cloridrato de lidocaína 0,5% ou água p.p.i. I.V. - 2,25 g com 20 ml; 4,5 g com 50 ml de água p.p.i.	I.M. - injectar profundamente no músculo glúteo. Perfusão - diluir com 50-100 ml de: cloreto de sódio a 0,9%; glicose a 5%; glicose a 5% em cloreto de sódio a 0,9%; sol. de lactato de ringer. Administrar durante 20-30 min.	Reconst.: 24 horas à temp. ambiente. 1 semana no frigorífico. Diluição: 24 horas à temp. ambiente. 1 semana no frigorífico.
Rifampicina 600 mg - I.V. (Perfusão) (Rifadin®)	Hoechst Marion Roussel	Perfusão - 10 ml de água p.p.i.	Perfusão - diluir com 500 ml de: cloreto de sódio a 0,9%; glicose a 5%. Administrar durante 3 horas.	Reconst.: 24 horas à temp. ambiente. Diluição: Usar de imediato.
Teicoplanina (sódica) 200 mg - I.M./I.V. (Tarjosid®)	Hoechst Marion Roussel	I.M. - 3 ml de água p.p.i. I.V./Perfusão - 3 ml de água p.p.i.	I.M. - injectar profundamente no músculo glúteo. I.V. - administrar lentamente: 3-5 min. Perfusão - diluir em cloreto de sódio a 0,9%; glicose a 5%; sol. de lactato de ringer. Administrar durante 30 min.	Reconst.: 48 horas à temp. ambiente. 7 dias no frigorífico. Diluição: 24 horas à temp. ambiente. 7 dias no frigorífico. (contudo é aconselhável rejeitar ao fim de 24 horas) 24 horas quando diluído em glicose a 5%.
Tetraciclina cloridrato)* 500 mg - I.V. (Perfusão)		Perfusão - 10 ml de água p.p.i.	Perfusão - diluir em 100 ml de: cloreto de sódio a 0,9%; glicose a 5%; lactato de ringer. Administrar durante 30 min.	Usar de imediato. Proteger da luz.
Tobramicina 100 mg/ml - 2ml I.M./I.V.(Perfusão) (Tobra-Gobens®)	Farma APS	Sol. Pronta	I.M. - injectar profundamente no músculo glúteo. Perfusão - diluir em 50-100 ml de: cloreto de sódio a 0,9%; glicose a 5%; glicose a 5% em cloreto de sódio a 0,9%; sol. de ringer; sol. de lactato de ringer. Administrar durante 20-60 min.	
Vancomicina (cloridrato) 500 mg - I.V. (Perfusão) 1g - I.V. (Perfusão) (Vancocina CP®) (Vancomicina® - Sanofi)	Lilly farma / Sanofi Winthrop	Perfusão - 500 mg em 10 ml; 1g em 20 ml de água p.p.i.	Perfusão : 500 mg em 100 ml; 1 g em 200 ml de: cloreto de sódio a 0,9%; glicose a 5%; glicose a 5% em cloreto de sódio a 0,9%; sol. de ringer; sol. de ringer com glicose a 5%. Conc.: 5 mg/ml Administrar durante 60 min. (10 mg/min).	Reconst.: 24 horas à temp. ambiente. 96 horas no frigorífico. (Vancomicina® - Sanofi) 14 dias no frigorífico. (Vancocina CP®) Diluição: 14 dias no frigorífico (as diluições com glicose a 5% ou cloreto de sódio a 0,9%). 96 horas no frigorífico (os restantes solventes). (Vancocina CP®)

* Informação insuficiente no RCM; a informação registada reporta-se a consulta bibliográfica.

Uso de combinaciones medicamentosas interactuantes en el infarto agudo de miocardio

Rev. O.F.I.L. 2001, 11; 3: 71-77

MC. ABDEL BERMÚDEZ DEL SOL (1), DRA. CARIDAD SEDEÑO ARGILAGOS (2), MC. EDITA FERNÁNDEZ MANZANO (3), MC. MILAGROS ALEGRET RODRÍGUEZ (4), LIC. MIRIAM CID RÍOS (5), LIC. YOANKA PINO GARCÍA (6)

1 Maestro en Farmacia Clínica, Especialista en Información de Medicamentos, Centro de Estudios, Documentación e Información de Medicamentos, Hospital Universitario "Celestino Hernández" de Villa Clara

2 Doctora en Farmacia, Profesora del Instituto de Farmacia y Alimentos, Universidad de La Habana.

3 Maestro en Farmacia, Profesora del Instituto de Farmacia y Alimentos, Universidad de La Habana.

4 Maestro en Ciencias Bioquímicas, Especialista en Bioestadística, Unidad de Análisis Dirección Provincial de Salud Villa Clara.

5 Licenciada en Ciencias Farmacéuticas, Profesora del Departamento de Farmacia, Universidad Central de Las Villas.

6 Licenciada en Ciencias Farmacéuticas, Farmacia Principal Municipal, Santa Clara, Villa Clara.

Resumen

Para la realización de este estudio se utilizó como fuente de información los expedientes clínicos de 640 pacientes que fueron internados en tres hospitales de la ciudad de Santa Clara, en un periodo de cinco años, sin distinción de edad, sexo, raza, antecedentes patológicos, clase Killip del infarto, ni farmacoterapia recibida. El análisis estuvo encaminado a evaluar la influencia que pudiera tener el uso de combinaciones medicamentosas interactuantes sobre la letalidad y la estadía hospitalaria en esta patología. Se determinó que dichas combinaciones no influyen sobre la letalidad intrahospitalaria, sin embargo resultaron determinantes en el incremento de la estadía hospitalaria.

Palabras clave: *Utilización de medicamentos, infarto de miocardio, interacciones medicamentosas, letalidad hospitalaria, estadía hospitalaria.*

Correspondencia:

CEDIMED, Centro de Estudios, Documentación e Información de Medicamentos.
Hospital Universitario "Celestino Hernández Robau".
Calle Cuba 564, Santa Clara, Villa Clara. Cuba.
Teléfono: (53) (422) 7 1239.
E-mail: cedimed@capiro.vcl.sld.cu

Influence of the use of interacting medicament combining on the lethality and the stay time of patients with acute myocardial infarction in the hospital

Summary

This study was carried out retrospectively, using as information source the clinical files of 640 patients that were hospitalized in three hospitals of Santa Clara city in a five year - period, without age distinction, sex, race, pathological antecedents, Killip class of the infarction, nor received pharmacotherapy. The analysis was directed to evaluate the influence that the use of interacting medicament combining can have on the lethality and the stay time in the hospital of patients with this pathology. It was determined that these combinings don't have influence on the intrahospitalary lethality, however they came to be fundamental in the increment of the stay time of patients in the hospital.

Key words: *Medicament utilization study, myocardial infarction, medicament interactions, lethality, stay time in the hospital.*

Introducción

La Organización Mundial de la Salud (OMS), estima que las enfermedades cardiovasculares, principalmente el Infarto Agudo de Miocardio (IAM), junto con el cáncer, superarán hacia fines de siglo a las enfermedades infecciosas y figurarán en el primer puesto entre las principales causas de muerte¹, además, están incluidas entre los objetivos, propósitos y directrices para mejorar el nivel de salud de la población cubana hasta el año 2000 (OPD-2000)², lo cual justifica el interés y preocupación por el tratamiento de estos pacientes para su rápida recuperación e incorporación a la vida familiar y socialmente útil.

Los Estudios de Utilización de Medicamentos (EUM) cualitativos orientados a problemas tienen como base la identificación de pacientes problema o terapéutica problema a partir de los EUM clásicamente descriptivos^{3, 4}; precisamente en un estudio de este tipo, realizado con anterioridad, se constató un uso excesivo de combinaciones medicamentosas interactuantes (CMI) en la farmacoterapia del infarto⁵.

Los hábitos de prescripción, son factores que, conjuntamente con la edad, los antecedentes patológicos y la gravedad del infarto, pueden

influir en la recuperación de los pacientes con esta patología^{6, 7, 8}, por lo que este trabajo se propone como objetivo determinar la posible influencia del uso de combinaciones medicamentosas interactuantes sobre la letalidad y la estadía hospitalarias en pacientes con esta enfermedad.

Materiales y métodos

Descripción de la muestra

Se tomó como muestra a los pacientes que sufrieron IAM y fueron internados en los tres Hospitales Docentes Clínico Quirúrgicos de la ciudad de Santa Clara en un periodo de cinco años, sin distinción de edad, sexo, raza, antecedentes patológicos, clase Killip del infarto, ni farmacoterapia recibida, siempre que ésta se usara por más de 48 horas.

Procedimiento

Basado en los resultados obtenidos en un estudio descriptivo previo⁵, se instrumentó un estudio cualitativo orientado a problemas, es decir, encaminado al análisis de la influencia del uso de combinaciones medicamentosas interactuantes sobre la letalidad y estadía hospitalarias, para lo cual se hizo necesario un riguroso

control de variables confusionales que, según el criterio médico especializado, pudieran influir sobre las variables de interés. Para llegar a un justo consenso sobre las variables a considerar se le fue aplicada una encuesta a los especialistas en cardiología y médicos intensivistas de las instituciones implicadas en el estudio.

La fuente de información la constituyeron los expedientes clínicos de los pacientes, los datos necesarios fueron recogidos mediante un formulario diseñado al efecto; luego se soportaron en el sistema general de base de datos FOXBASE, versión 2.0, y fueron tratados estadísticamente mediante los paquetes de programas EPI-INFO, versión 6.2 y SPSS, versión 8.0 para Windows.

Las variables cualitativas fueron expresadas como frecuencias absolutas (N) y relativas (%) y las cuantitativas como media aritmética (X) y desviación estándar (S); además, se elaboraron tablas de contingencia de X^2 para probar asociación entre variables cuantitativas nominales, y se realizaron análisis de varianza y su alternativa no paramétrica (Kruskal Wallis) para la comparación de medias grupales en variables cuantitativas.

Se llevaron a cabo análisis de correlación (regresión lineal simple) para la búsqueda de asociaciones entre variables cuantitativas, análisis de correlación (regresión lineal múltiple) para determinar asociaciones entre las variables de interés y análisis de regresión logística para el pronóstico de variables dicotómicas (letalidad intrahospitalaria). Para la búsqueda de influencia de terceras variables se utilizó la estratificación en los niveles determinados por los intervalos de clases de variables como la edad, los cuales estuvieron sujetos a criterios médicos de etapas de la vida: juventud, adultez y senectud. En el caso de variables discretas, los niveles quedaron determinados por el propio nivel de medición de la variable.

Variables medidas

- **Combinaciones medicamentosas interactuantes (CMI):** Se tomó como CMI: la asociación de dos medicamentos en un mismo paciente, con coincidencia de días que, según plantea la literatura, interactúan a cualquier nivel, siempre y cuando esta combinación haya sido usada por más de 48 horas^{9, 10}. Para este análisis, además,

fueron agrupados los pacientes según la presencia y el número de CMI en su tratamiento.

- **Letalidad hospitalaria:** Se consideró, para medir esta variable, el estado del paciente al egreso (vivo o fallecido). Para el análisis los casos fueron agrupados según la presencia y el número de CMI.
- **Estadía hospitalaria:** Se tuvo en cuenta todo el tiempo de estancia del paciente en la institución hospitalaria, desde la fecha de ingreso, hasta el alta o la muerte. Además del cálculo de la estadía hospitalaria promedio de todo el estudio, se agruparon los pacientes según la presencia y número de CMI.

Variables controladas

- **Edad:** Los pacientes fueron agrupados en tres grupos: menores de 40 años, de 40 a 60 años y mayores de 60 años.
- **Antecedentes patológicos:** Se tuvieron en cuenta todas las patologías registradas en la historia clínica, como antecedentes al diagnóstico del infarto. Además, fueron estratificados, según el peso de su influencia sobre las variables problema, teniendo en cuenta el criterio médico especializado (según encuesta), como influencia leve, moderada y severa sobre la patología en estudio, quedando conformados los grupos de la siguiente manera:

Severa	Moderada	Leve
Diabetes Mellitus	Fumador	EPOC
Hipertensión arterial	Exfumador	Insuficiencia renal
Angina de pecho	Obesidad	Insuficiencia hepática
IAM previo	Dislipidemia	
Insuficiencia Cardíaca		

- **Clase Killip:** Esta variable fue estratificada, según su grado de influencia sobre la letalidad y la estadía hospitalaria de los pacientes, atendiendo al criterio médico (encuesta), conformándose, de esta manera: influencia leve (Killip I), moderada (Killip II) y severa (Killip III y IV).

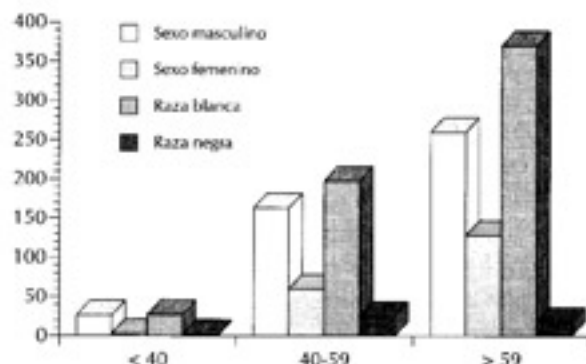
Resultados y discusión

Descripción de la población

La muestra del estudio la conformaron 640 pacientes.

Como puede observarse en la figura 1, donde se muestran las características generales de la población que se seleccionó para este estudio, el trabajo abarcó un amplio rango de edades, con mayor incidencia de casos de la tercera edad y del sexo masculino. La distribución de la muestra coincide, de forma general, con los reportes estadísticos para esta patología, lo cual indica que es representativa de la población estudiada¹¹.

FIGURA 1
Distribución de la muestra por edad, sexo, y raza



Análisis de la letalidad hospitalaria

- Letalidad hospitalaria promedio del estudio

Como se puede observar en la figura 2, la letalidad hospitalaria, de forma general para todo el estudio, es bastante baja (10.2%), incluso si se compara con los valores de letalidad reportados para estudios con pacientes bajo tratamiento trombolítico (8%)¹².

- Letalidad hospitalaria según el uso o no de CMI

Al analizar de forma comparativa los porcentajes de letalidad hospitalaria para pacientes cuyo tratamiento incluyó CMI y en los que no se usaron, es perfectamente apreciable la falta de asociación o relación entre estas dos variables, dada la similitud de los resultados expuestos en la tabla 1.

FIGURA 2
Letalidad y sobrevida hospitalarias presentes en la muestra



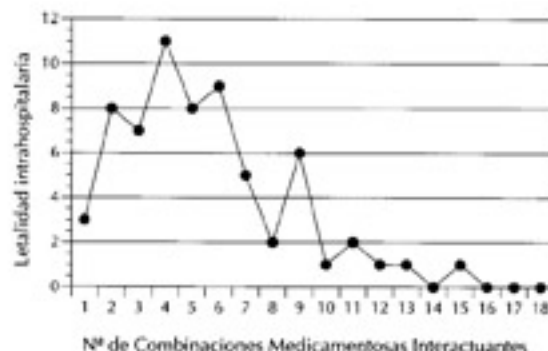
TABLA 1
Letalidad hospitalaria según el uso o no de CMI

Grupos	Pacientes		Letalidad	
	Nº	%	Nº	%
Sin CMI	28	4.37	3	10.70
Con CMI	612	95.63	62	10.13

- Letalidad hospitalaria según el número de CMI.

Como se observa en la figura 3, existe una gran variabilidad en cuanto a la letalidad dentro de la muestra estudiada, con respecto al número

FIGURA 3
Comportamiento de la letalidad hospitalaria en la muestra según el número de CMI



de CMI usadas, por lo que no parece haber asociación entre ambas variables.

En la tabla 2 puede apreciarse que, según la prueba de independencia χ^2 , no existe dependencia entre la letalidad y las CMI y efectivamente la comparación porcentual entre los diferentes grupos es errática, no existiendo tendencia o asociación con el número de CMI.

TABLA 2
Letalidad hospitalaria según el número de CMI

Grupos	Pacientes		Letalidad	
	Nº	%	Nº	%
Sin CMI	28	4.4	3	10.7
De 1-3 CMI	251	39.2	26	10.4
De 4-6 CMI	232	36.3	22	9.5
De 7-9 CMI	90	14.1	9	10.0
De 10-12 CMI	25	3.9	4	16.0
Más de 13 CMI	14	2.2	1	7.1
$\chi^2 = 1.21$ $p = 0.9435$				

- Influencia del uso de CMI sobre la letalidad hospitalaria.

Para conocer el orden de influencia o importancia de las variables asociadas a la letalidad hospitalaria, los resultados del análisis de regresión logística realizado se muestran en la tabla 3.

La ecuación es capaz de predecir correctamente el 90 % de la muestra, es decir, 576 casos de los 640, con relación al desenlace hospitalario de su estado clínico, resultando ser la clase Killip, la variable predictora más fuertemente asociada a la letalidad, seguida de la edad, ambas muy significativas en la regresión. El resto de las variables no resultaron significativas.

Teniendo en cuenta que en las encuestas realizadas a los especialistas, el 100% admitió la existencia de relación entre la letalidad y los antecedentes patológicos, se llevó a cabo un análisis de regresión lineal simple correlacionando la letalidad con las CMI en pacientes con antecedentes levemente relacionados ($r = 0.18$), moderadamente relacionados ($r = 0.13$) y severamente relacionados ($r = 0.10$) con el IAM.

Como puede observarse, a través de los coeficientes de correlación, no existe asociación entre el incremento de la relación de los antecedentes patológicos con el IAM y su intervención en la asociación de la letalidad con las CMI.

Análisis de la influencia de las CMI sobre la estadía hospitalaria

La estadía hospitalaria promedio del estudio resultó ser de 10.7 días.

- Estadía hospitalaria según el uso o no de CMI.

Al comparar el uso o no de combinaciones medicamentosas con posibilidades de interactuar, la estadía hospitalaria mostró diferencias altamente significativas ($p = 0.000$), con una

TABLA 3
Resultados de la regresión logística para demostrar asociación entre la CMI y la letalidad hospitalaria

Variables predictivas	Coficiente	Wald.	Significación	R	Exp. (B)
Edad	0.0343	9.5095	0.0020	0.1336	1.0349
Tmto. Lítico	- 0.1434	0.2538	0.6144	0.0000	0.8664
Clase Killip	1.2547	44.1904	0.0000	0.3168	3.5068
Nº CMI	0.0029	0.0384	0.8447	0.0000	1.0029
Ant. Patológ.	0.1304	0.7166	0.3972	0.0000	1.1393
Ctte.	- 6.2837	43.9837	0.0000		
Concordancia de la predicción: 90.00 %.					

diferencia de casi 4 días como promedio entre los pacientes que no tienen CMI y los que sí las tienen, según se aprecia en la tabla 4.

TABLA 4
Estadía hospitalaria según el uso o no de CMI

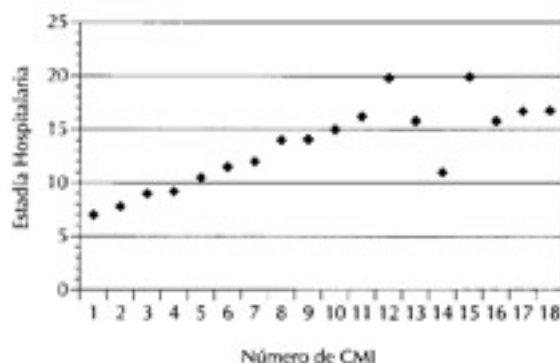
Grupos	Pacientes		Estadía Hospitalaria (días)	
	N°	%	Media	D.E.
Sin CMI	28	4.37	7.00	2.86
Con CMI	612	95.63	10.86	4.68
f = 49.38; p = 0.0000				

- Estadía hospitalaria según el número de CMI.

Como se observa en la figura 4, existe una clara tendencia al aumento de la estadía hospitalaria de los pacientes con IAM, a medida que se incrementa la presencia de CMI en el tratamiento. La variabilidad manifestada a partir de las 11 CMI, pudiera estar dada porque el número de casos con combinaciones entre 12 y 17 es muy pequeño, por lo que pudiera no ser representativo de este comportamiento. No obstante, los parámetros de la regresión acusan una tendencia significativa que responde a la ecuación:

Estadía hospitalaria (días) = 7.69 + 0.59 (CMI), $r = 0.8914$.

FIGURA 4
Comportamiento de la estadía hospitalaria en la muestra según el número de CMI



En general, se aprecia una clara tendencia al incremento de los días de hospitalización (tabla 5), según se incrementa el número de combinaciones medicamentosas con posibilidad de interactuar, lo cual hace sospechar que pueda existir determinada relación entre estas dos variables. Esto queda corroborado por el análisis de medias grupales.

TABLA 5
Estadía hospitalaria según el número de CMI

Grupos	Pacientes		Estadía Hospitalaria (días)	
	N°	%	Media	D.E.
Sin CMI	28	4.4	7.00	2.87
De 1-3 CMI	251	39.2	8.60	3.12
De 4-6 CMI	232	36.3	11.10	3.35
De 7-9 CMI	90	14.1	14.11	5.05
De 10-12 CMI	25	3.9	17.00	9.50
Más de 13 CMI	14	2.2	15.79	5.83

- Influencia del uso de CMI sobre la estadía hospitalaria.

Para demostrar asociación entre estas dos variables, se desarrolló un análisis de regresión lineal múltiple, atendiendo al nivel de medición de dichas variables. Los resultados de este análisis se muestran en la tabla 6.

TABLA 6
Resultados de la regresión lineal múltiple para probar asociación entre las CMI y la estadía hospitalaria

Variables dependientes	Coficiente	T	Sig. t
Edad	-7.04×10^{-4}	-0.060	0.9518
Tmto. Lítico	-0.747	-2.263	0.0240
Clase Killip	-0.3977	-1.233	0.2179
N° CMI	0.2930	12.428	0.0000
Ant. Patológicos	0.1380	0.821	0.4119
Ctte.	10.6537	10.723	0.0000
f = 32.8770; p = 0.0000			

Como se observa la regresión resultó muy significativa ($f = 32.8770$, $p = 0.0000$), es decir, las variables predictivas son capaces de explicar el comportamiento de la estadía hospitalaria; entre ellas la más relevante resultó ser el número de CMI, que predictivamente define la regresión, seguida de la presencia del tratamiento trombolítico. Hay que tener en cuenta, sin embargo, que el efecto del tratamiento lítico no puede considerarse adverso en este sentido puesto que, por una parte, el hecho de mejorar la sobrevivencia hospitalaria, puede implicar un aumento de la estadía al conseguir que pacientes más graves se sobrepongan al infarto y, por otra parte dicho tratamiento es interactuante con el medicamento más ampliamente usado (ASA) y son precisamente las CMI las principales responsables del aumento de la estadía hospitalaria, según los resultados predictivos de la regresión lineal múltiple realizada.

Conclusiones

El uso de combinaciones medicamentosas interactuantes no influye en el incremento de la letalidad hospitalaria sin embargo resultó ser determinante de la estadía hospitalaria de los pacientes con infarto agudo de miocardio.

Bibliografía

- Gustzwiler F. Investigaciones epidemiológicas y estudios de intervención (estudio MONICA). *Kardio* 1992; 10 (1): 6.
- Objetivos, Propósitos y Directrices para incrementar la salud de la población cubana 1992-2000. (Editorial). *Revista cubana de MGJ*. 1992; 8(3): 271-87.
- Bonal J, Domínguez GA. *Farmacia Hospitalaria*. Editorial Medicina Internacional, S.A., 1993: 397-432, 1403-1405.
- Laporte JR, Porta M, Capella D. Drug utilization studies: a tool for determining the effectiveness of drug use. *Br J Clin Pharmacol* 1983; 16: 301-7.
- Bermúdez del Sol, A. Análisis de la utilización de medicamentos en el infarto agudo de miocardio. Tesis para optar por el grado científico de Maestro en Ciencias. Instituto de Farmacia y Alimentos, Universidad de la Habana, Cuba: 1997.
- Friedewald WT. Epidemiología de la enfermedad cardiovascular. En: Wyngaarden JB, Smith LH, Bennett JC, eds. *Tratado de medicina interna*, 19 ed. México: Interamericana, 1992: 144-148.
- Flack JM, Neaton J, Grimm R, Shih J, Cullen J. Blood pressure and mortality among men with prior myocardial infarction. *Circulation* 1995; 92 (9): 2437-45.
- Badenas Sierra JM, Barbería Layana JJ, Cano Pérez JF. Ordenación de los recursos para la atención sanitaria de las personas con Diabetes. 1996; 17 (7): 471-78.
- Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. *Manual de Interacciones de los Medicamentos*. 3º ed. 1988: 70, 92.
- Páez i Vives F. *Manual Básico de Interacciones Medicamentosas*. Barcelona: Ed. JIMS, SA, 1993: 7-8, 15, 17, 23, 45-68, 89, 123-162.
- Leiva, L. Mortalidad del adulto joven en el servicio de medicina interna del hospital "Arnaldo Milian Castro". Trabajo de tesis para optar por el título de especialista de primer grado en medicina interna. Instituto Superior de Ciencias Médicas de Villa Clara, Cuba: 1997.
- Sleight P. Is there and age limit for thrombolytic therapy? *Am. J. Cardiol*. 1993; 72 (19): 306-33.

Determinación de la mínima concentración inhibitoria de diferentes propóleos. Tratamiento de heridas infectadas

Rev. O.F.I.L. 2001, 11; 3: 78-80

DR.SC. REMIGIO R. CORTÉS RODRÍGUEZ (1), LIC. RAFAEL SOSA MARTÍNEZ (2), LIC. ROBERTO MACHADO PÉREZ (3), LIC. MERCEDES GONZALES MORALES, DR.SC. ANTONIO PÉREZ DONATO (4), DR.SC. OMAR PRIETO GARCÍA

(1) Jefe Departamento de Toxicología

(2) Investigador Agregado

(3) Aspirante a Investigador

(4) Profesor Auxiliar

Centro de Bioactivos Químicos. Facultad de Química Farmacia. Universidad Central de Las Villas.

Resumen

En el presente trabajo se determinó la mínima concentración inhibitoria (MCI) frente a *Staphylococcus Aureus* de diferentes cremas de propóleos procedentes de diferentes regiones de Villa Clara Cuba y de los extractos de estos mismos, además de los quimioterapéuticos Gentamicina y G-1. Al determinar el valor de la MCI de los extractos se obtuvo un valor de 3.125 µg/ml lo que hace más competitivo y eficaz al propóleos en el tratamiento de microbios.

Se empleó el propóleos como fármaco en estas formulaciones ya que se conoce que entre las propiedades que presentan los mismos se encuentran el potencial antimicrobiano. Los resultados arrojaron diferencias significativas entre los valores de la MCI de los propóleos como un todo y los extractos.

Posteriormente se efectuaron estudios de reproducción experimental de heridas infectadas empleando como modelo biológico curieles, los que fueron seguidos desde el punto de vista clínico y microbiológico durante todo el periodo de tratamiento. Este ensayo permitió establecer que no existen diferencias significativamente estadísticas entre los animales tratados con las cremas de propóleos y los medicamentos empleados como controles.

Palabras Claves: *Extractos de Propóleos, Mínima Concentración Inhibitoria, Heridas infectadas.*

Correspondencia:

Carretera a Camajuani Km. 5-1/2. Santa Clara. Villa Clara. CP: 54830. Cuba.

Fax: (53) (422) 81130, 81455. E-Mail: Toxic@cbq.vcl.sld.cu

Minimum Inhibitory Concentration of several Propolis. Treatment of infected Wounds

Summary

The purpose of this work was to determinate minimum inhibitory concentration (MIC) of several creams of propolis and its extracts as well as for the Gentamicin and G-1 against *Staphylococcus Aureus*. These propolis were selected by several regions of Villa Clara, Cuba. At the end of the experiments the value of the MIC of the extracts was 3.125 µg/ml.

Subsequently studies of experimental reproduction were effected of hurting infected employing Guinea pigs. Clinical and microbiological evaluation was followed during all period of treatment. This assays allowed to establish that differences don't exist significantly statistical between the had dealings with animals the creams of propolis and the medications employed like controls.

Key Words: Extracts of propolis, Minimum Inhibitory Concentration, Wounded infected.

Introducción

Los propóleos contienen una gran variedad de componentes que le confieren como quizás ningún otro compuesto varias propiedades terapéuticas, entre las que se destacan su potencial bactericida^[1]. Sin embargo, la acción antes mencionada no involucra a todos los metabolitos presentes en éste, sino que esta dado por algunos de éstos.

Al propóleos se le reporta una cantidad de compuestos que lo sitúan como una de las sustancias naturales más heterogénea que existe, esto por un lado ha despertado el interés de los investigadores en el sentido de que como se conoce a este compuesto se le reportan más de 150 efectos y se emplea en medicina veterinaria, humana, agricultura, biotecnología e incluso como conservante de maderas. Por otro lado es un consenso general el hecho de que es irracional el empleo de este producto en su totalidad y es una tendencia en el mundo a fraccionar este compuesto, buscando sobre todo economizar y dar un empleo más racional.

Investigadores del centro de Bioactivos Químicos (CBQ) fraccionaron y efectuaron un tamizaje fitoquímico de propóleos procedentes de diferentes regiones de Villa Clara^[2]. Posteriormente se efectuaron estudios "in vitro" con diferentes fracciones y se pudo determinar cuál de estas presentaba el poder bactericida^[3] lo anterior permitió llevar a cabo estudios "in vivo" sobre el potencial bactericida de estos compuestos. Empleando como modelos biológicos curieles y siguiendo la metodología establecida para estos casos.

Materiales y métodos

Se determinó la mínima concentración inhibitoria (MCI) de las cremas de propóleos, estratos de propóleos, Gentamicina y G-1 por el método de las diluciones seriadas. En todos los casos frente a una cepa resistente de *Staphylococcus Aureus* aislada de las salas del hospital Arnaldo Milean Castro de la ciudad de Santa Clara.

Posteriormente se efectuó bajo narcosis una incisión en la región interescapular previamente rasurada a un total de 70 curieles adultos y saludables. Para acometer el tratamiento se dividieron en grupos de 10 animales a los que se les aplicó el inóculo en una cantidad de 1 ml. de una suspensión que contenía aproximadamente 10⁹ CFU/ml. de *Staphylococcus Aureus*.

Los animales fueron divididos en tres grupos tratados con las cremas de propóleos, un grupo tratado con Gentamicina, un grupo tratado con el G-1 en petrolato blanco, un grupo control de vehículo y un grupo control no tratado. Los animales se siguieron desde el punto de vista de su evolución clínica y microbiología durante el tratamiento. En todos los casos fueron tratados desde el día de la inoculación hasta el final del tratamiento. Los curieles fueron examinados diariamente y de acuerdo al aspecto de la herida se procedió al conteo de bacterias según lo descrito por Van Borssun 1997^[4].

Al finalizar el estudio se efectuó un análisis estadístico de los diferentes tratamientos por el paquete SPSS.

Resultados y discusión

Los resultados del estudio de la determinación de la mínima concentración inhibitoria de los compuestos estudiados se exponen en la Tabla I y Tabla II, como se puede apreciar es interesante el hecho de que existe una marcada diferencia entre el valor de la MCI de las cremas antes y después de fraccionar los propóleos.

TABLA I

Determinación de la mínima concentración inhibitoria (MCI) de las cremas de propóleos al 10% frente a *staphylococcus aureus*

COMPUESTO	MCI
CREMA I	4.5 mg/ml
CREMA II	4.5 mg/ml
CREMA III	4.5 mg/ml
GENTAMICINA	6.25 µg/ml
G-1	1.56 µg/ml

TABLA II

Determinación de la mínima concentración inhibitoria (MCI) de las cremas con los extractos de propóleos frente a *staphylococcus aureus*

COMPUESTO	MCI
CE. I	3.125 µg/ml
CE. II	3.125 µg/ml
CE. III	3.125 µg/ml
GENTAMICINA	6.25 µg/ml
G-1	6.25 µg/ml

Posteriormente se procedió a formular las cremas con los extractos de propóleos en petróleo blanco y se sometieron los curieles al tratamiento. Los resultados demuestran que al tratar los animales con las cremas de los extractos como se muestra en la tabla III, no se observaron diferencias desde el punto de vista estadístico entre los grupos tratados con éstas, la Gentamicina, y el G-1. Sin embargo, al comparar éstos con los grupos control de vehículo y no tratado si se observó que en todos los casos el porcentaje de animales con infección de severa a grave aumentó significativamente ($p < 0.05$).

TABLA III

Estudio de la eficacia de las cremas de los extractos de propóleos en heridas de los curieles infectados

	1	2	3	4	5	6	7
Comp.	%RC	%RC	%RC	%RC	%RC	%RC	%RC
CE I	-	-	15	40	80	80	100
CE II	-	-	20	35	80	90	100
CE III	-	-	15	25	70	85	100
Gent.	-	-	20	35	80	90	100
G-1	-	-	25	40	70	100	-
CTV	-	-	MA	M	M	M	S
CTN	-	-	MA	MA	S		

%RC- porciento de recuperación; CE: Crema del extracto; Gent: Gentamicina; CTV: Control de Vehículo; CTN: Control no tratado.

Lo anterior fue corroborado al efectuar el estudio microbiológico de los exudados de los diferentes animales sujetos al tratamiento, así como el examen de los aspectos de las heridas de los mismos.

Conclusiones

Existen diferencias en los valores de la MCI de la crema de los propóleos como un todo y el extracto del mismo.

El valor de la MCI del extracto de propóleos es mayor que el de la Gentamicina y el G-1.

Se observó una eficacia similar entre las cremas de los extractos de propóleos en relación con el G-1 y la Gentamicina.

Referencias

1. Mirzoeva OK; Grichanin RN. Antimicrobial action of propolis and some of its components: effects on growth membrane potential and motility of bacterial. Microbiol. Res. 1997; 152 (3): 239-246.
2. Sosa R; Cortes R. Tamizaje fitoquímico de propóleos procedentes de diferentes regiones de Villa Clara. Trabajo de Diploma. Facultad de Química y Farmacia. UCLV. 1998.
3. Machado R; Cortes R. Determinación de la mínima concentración inhibitoria de propóleos procedentes de diferentes regiones de Villa Clara. Informe de Investigación no publicado. 1998.
4. Van Borssum M. Ibofloaxin for treatment of wound infection and sistitis in experimental models in dogs. Journal of Veterinary Pharm. And Ther. 1997; 20: 181-183.