

18

MONOGRAFIAS DR. ANTONIO ESTEVE

BASES DE DATOS
EN FARMACOLOGIA
Y TERAPEUTICA

J. Elguero • S. Pérez Gutthann

18

MONOGRAFIAS DR. ANTONIO ESTEVE

BASES DE DATOS
EN FARMACOLOGIA
Y TERAPEUTICA

J. Elguero • S. Pérez Gutthann

© 1996, Fundación Dr. Antonio Esteve
Depósito legal: B-29661-96
Coordinación y producción:
Ediciones Doyma, S.A.
Travesera de Gracia, 17-21/08021 Barcelona
Impreso en España por Gráficas Almogávares
Printed in Spain

La Fundación Dr. Antonio Esteve contempla como objetivo prioritario el estímulo del progreso de la terapéutica por medio de la comunicación y la discusión científica.

La Fundación quiere promover la cooperación internacional en la investigación farmacoterapéutica y, a tal fin, organiza reuniones internacionales multidisciplinares donde grupos reducidos de investigadores discuten los resultados de sus trabajos.

Estas discusiones son recogidas en las publicaciones de los «Esteve Foundation Symposia».

Otras actividades de la Fundación Dr. Antonio Esteve incluyen la organización de reuniones dedicadas a la discusión de problemas de alcance más local, así como las conferencias periódicas «Dr. Antonio Esteve» y otras formas de apoyo a las ciencias médicas, farmacéuticas y biológicas.

Tanto la introducción, como los artículos y discusiones de la presente monografía, recogen la opinión de los correspondientes autores, por lo que la *Fundación Dr. Antonio Esteve* no se hace necesariamente partícipe de su contenido.

AGRADECIMIENTOS

La *Fundación Dr. Antonio Esteve* desea expresar su agradecimiento a Marcel Brosa por el diseño del programa *Sistema Chair* y su adaptación técnica para la gestión informática de la moderación de las mesas redondas que dan lugar a la edición de estas monografías, así como a Pere Gavalrà por su contribución en las distintas fases de dicho proceso.

Bases de datos en farmacología y terapéutica

J. ELGUERO Y S. PÉREZ GUTTHANN	
Introducción	9
J. QUINTANA	
Diseño molecular asistido por ordenador	11
E. GUARDIOLA	
Las bases de datos como instrumento de trabajo en farmacología	21
C. ESPELT	
Métodos de búsqueda bibliográfica	33
S. BARRIGÓN Y M. BORDONS	
Estudios bibliométricos y actividad científica en farmacología	39
L. FERNÁNDEZ ARREGUI Y M. MARTÍN CORTÉS	
Informática en los ensayos clínicos: ventajas e inconvenientes de los ensayos descentralizados asistidos por ordenador	49

L.A. GARCÍA RODRÍGUEZ	
Un repaso rápido a la farmacoepidemiología y su aplicación en el estudio de reacciones adversas a medicamentos	59
C. ZARA YAHNI	
Bases de datos de medicamentos y monitorización de la prescripción terapéutica	67
J. GÉRVAS	
Datos, información y decisiones en medicina general	77
J. RIBAS SALA	
Informatización de la prescripción terapéutica	83
P.M. LLEDÓ PENALVA	
Redes informáticas e investigación científica	91

Relación de participantes

S. BARRIGÓN

Departamento de Farmacología
Facultad de Medicina
Universidad Complutense
28040 Madrid

M.A. BELMONTE

Unidad de Reumatología
Hospital General de Castellón
Avda. de Benicasim, s/n.
12004 Castellón

J. BIGORRA

Departamento de I + D
Sandoz Pharma, S.A.E.
Gran Via de les Corts Catalanes,
766-768
08013 Barcelona

F. BOSCH

Fundación Dr. Antonio Esteve
Llobet i Vall-Llosera, 2
08032 Barcelona

M. BROSA

Ripoll, 41
08212 Sant Llorenç Savall
(Barcelona)

F.J. DE ABAJO

Centro Nacional de Farmacobiología
Instituto de Salud Carlos III
Ministerio de Sanidad y Consumo
Ctra. de Majadahonda a Pozuelo, km 2
28220 Majadahonda (Madrid)

J. ELGUERO

CSIC
Instituto de Química Médica
Juan de la Cierva, 3
28008 Madrid

S. ERILL

Fundación Dr. Antonio Esteve
Llobet i Vall-Llosera, 2
08032 Barcelona

C. ESPELT

Escola Universitària
de Bilioeconomia i Documentació
J. Rubió i Balaguer
Trav. de les Corts, 131-159
08028 Barcelona

L. FERNÁNDEZ ARREGUI

Departamento Médico
ZENECA FARMA, S.A.
Josefa Valcárcel, 3 y 5 1ª planta
28027 Madrid

F. GARCÍA ALONSO

Centro Nacional de Farmacobiología
Instituto de Salud Carlos III
Ministerio de Sanidad y Consumo
Ctra. de Majadahonda a Pozuelo, km 2
28220 Majadahonda (Madrid)

L.A. GARCÍA RODRÍGUEZ

Fundación CEIFE
Universidad Complutense
Pabellón de Gobierno
Isaac Peral, s/n.
28040 Madrid

P. GAVALDÀ

Departamento de Informática de I + D
Laboratorios Dr. Esteve, S.A.
Avda. Mare de Déu de Montserrat, 221
08041 Barcelona

J. GÉRVAS

Equipo CESCA
General Moscardó, 7
28020 Madrid

M.J. GONZÁLEZ DE SUSO

Departamento de Registros
Bristol-Myers, S.A.
Torre Picasso
Plaza Pablo Ruiz Picasso, s/n.
28020 Madrid

E. GUARDIOLA

Departamento de I + D
División Farma, Química
Farmacéutica Bayer, S.A.
Calàbria, 268
08029 Barcelona

J. JIMÉNEZ VILLA

Unitat de Planificació
Regió Sanitària Costa Ponent.
Servei Català de Salut
Gran Via, 8-10
08902 L'Hospitalet de Llobregat
(Barcelona)

P.M. LLEDÓ

Fundación CEIFE
Universidad Complutense
Pabellón de Gobierno
Isaac Peral, s/n.
28040 Madrid

M. MERLOS

Departamento de Farmacología
J. Uriach y Cía., S.A.
Degà Bahí, 59-67
08026 Barcelona

P. OLIVELLA

Departamento Médico
Ciba-Geigy, S.A.
Pg. Carles I, 206
08013 Barcelona

G. PÉREZ ALBARRACÍN

Servei d'Informació i Estudis
Direcció General de Recursos
Sanitaris
Generalitat de Catalunya
Departament de Sanitat i Seguretat
Social
Trav. de les Corts, 131-159
08028 Barcelona

S. PÉREZ GUTTHANN

Departamento Médico
Ciba-Geigy, S.A.
Pg. Carles I, 206
08013 Barcelona

M. PORTA

Departament d'Epidemiologia
Institut Municipal d'Investigació
Mèdica
Universitat Autònoma de Barcelona
Dr. Aiguader, 80
08003 Barcelona

J. PROUS

Prous Editores
Provença, 388
08025 Barcelona

J. QUINTANA

Unitat de Modelització Molecular
Laboratoris Dr. Esteve, S.A.
Avda. Mare de Déu de Montserrat, 221
08041 Barcelona

J. RIBAS

Servicio de Farmacia
Hospital Clínic i Provincial
Villarreal, 170
08036 Barcelona

J.M. RODRÍGUEZ SASIAIN

Osakidetza
Servicio Vasco de Salud.
Servicio de Farmacia
Hospital de Galdakao
Barrio Labreaga, s/n.
48960 Galdakao
(Vizcaya)

A. SALINAS

Proyecto Hipócrates
Arzobispo Morcillo, 31 chalet 55
50006 Zaragoza

B. SEGUROLA

Eusko Jauriaritza
Gobierno Vasco
Subdirección de Farmacia
Álava, 5
01006 Vitoria-Gasteiz

C. ZARA

Atenció al Client - Farmàcia
Servei Català de la Salut
Regió Sanitària Barcelona Ciutat
Calàbria, 169
08015 Barcelona

Introducción

El impacto de las tecnologías de la información es algo reconocido (IV Programa Marco de la UE, subprograma *Information and Communication Technology*) y, a la vez, algo poco conocido cuando se pasa a ejemplos concretos. Por eso, la reunión «Bases de datos en farmacología y terapéutica» fue un acierto en su elección y un éxito en sus resultados. El éxito de tales reuniones depende estrechamente de la selección de los participantes oradores y, muy importante, de los no oradores. Deben destacarse dos aspectos emblemáticos; por un lado, el rigor en las sesiones y, por otro, la cordialidad del ambiente. Esa combinación de trabajo serio y atmósfera distendida es lo que caracteriza las Mesas Redondas de la Fundación Dr. Antonio Esteve que todo el que ha participado en ellas reconoce y valora.

El contenido de las ponencias puso de relieve que la aparición y el uso de las bases de datos informatizadas han supuesto una revolución para la investigación farmacológica a todos los niveles, desde el diseño molecular de medicamentos a la evaluación de sus aspectos en grupos de población humana, pasando por aspectos tan básicos en todo tipo de investigación como el acceso de forma rápida y cómoda a los resultados de investigaciones ya realizadas.

En los campos de investigación básica, las bases de datos permiten desde el diseño de nuevas moléculas por ordenador a partir de estructuras químicas existentes, hasta la obtención de información sobre los principales fármacos en investigación y comercializados. En el ámbito clínico, las bases de datos informatizadas pueden almacenar de forma rutinaria información individual sobre el uso de recursos sanitarios (recetas de fármacos, visitas ambulatorias, ingresos hospitalarios, etc.) por parte de grandes grupos poblacionales. Esta recogida informatizada de datos puede ocurrir en el ámbito de mutuas de salud, sistemas nacionales de asistencia sanitaria o colectivos de profesionales de la salud.

Las presentaciones realizadas en esta mesa redonda han mostrado cómo estos datos, recogidos en bases de datos informatizadas con fines principalmente de gestión y administración, pueden ser utilizados en actividades muy diversas en el campo de la investigación y evaluación farmacológica de la población general: el

estudio de la distribución de enfermedades y factores asociados cuyo tratamiento es mejorable, de los patrones de uso de fármacos y las características de los pacientes que los emplean, de los potenciales efectos adversos y beneficiosos de los medicamentos y grupos de pacientes en los que dichos efectos ocurran con especial frecuencia y, finalmente, la evaluación económica de medicamentos y la evaluación del impacto resultante de modificaciones en programas sanitarios observando los cambios en los patrones de utilización de los recursos sanitarios.

El uso de la información contenida en estas bases de datos informatizadas permite incrementar la frecuencia con la que se realizan estudios sobre los fármacos y posibilita incluir en dichos estudios aspectos imposibles de evaluar por métodos tradicionales. Es un campo de reciente desarrollo y con gran potencial de crecimiento, que permite alcanzar varios objetivos de salud pública; ampliar y enfocar el desarrollo de nuevos medicamentos para enfermedades cuyo tratamiento actual sea inexistente o mejorable, y lograr un uso óptimo y seguro en la población general de los medicamentos ya comercializados.

Las ponencias podrían agruparse bien temáticamente, diseño (J. Quintana), bibliometría (C. Espelt y S. Barrigón), farmacología (E. Guardiola), clínica (L. Fernández Arregui y L.A. García Rodríguez), medicina (C. Zara, J. Gervas y J. Ribas) y redes (P.M. Lledó), o bien por procedencia de los ponentes: sector privado farmacéutico (J. Quintana, E. Guardiola y L. Fernández Arregui), universidad (C. Espelt y S. Barrigón), hospitales (J. Ribas), fundaciones e instituciones (L.A. García Rodríguez, C. Zara, J. Gervas y P.M. Lledó).

Esperamos que a través de esta monografía, los lectores tengan la oportunidad de conocer mejor este campo y participar así de los resultados de esta nueva convocatoria de las Mesas Redondas organizadas por la Fundación Dr. Antonio Esteve.

J. Elguero* y S. Pérez Gutthann**

*Instituto de Química Médica, CSIC. Madrid.

**Departamento Médico, CIBA-GEIGY S.A.
España. Barcelona.

Diseño molecular asistido por ordenador

J. Quintana

Unidad de Modelización Molecular. Laboratorios Dr. Esteve, S.A., Barcelona.

Introducción

Durante los últimos 15 años se han incorporado a los laboratorios de investigación de las principales industrias farmacéuticas de todo el mundo una serie de técnicas computacionales que permiten racionalizar el diseño de nuevos medicamentos. Estas técnicas, que reciben la denominación general de *Computer-Assisted Drug Design* (diseño de fármacos asistido por ordenador) y también *Molecular Modeling* (modelización molecular), se han extendido gracias al desarrollo continuo de la memoria y capacidad de computación de los ordenadores gráficos (*workstations*), y al desarrollo de programas (*software*), que permiten la simulación de las propiedades fisicoquímicas de los fármacos y de la interacción de dichos fármacos con macromoléculas presentes en las células de los organismos vivos¹. Los crecientes costes asociados a la investigación y desarrollo de nuevos medicamentos, así como la limitación en los años de protección de las patentes de producto, unidos a la necesidad de obtener fármacos más innovadores, selectivos y con menores efectos secundarios, han sido también factores importantes para el desarrollo de las técnicas englobadas en el diseño molecular asistido por ordenador. En esta ponencia se resumen algunos métodos utilizados en este campo, así como la utilización de bases de datos para el diseño de fármacos, y se describe el potencial futuro del uso de ordenadores en el diseño molecular en relación a los últimos avances en especialidades científicas como la química combinatoria, la determinación estructural de macromoléculas biológicas, la ingeniería genética y la bioinformática.

Métodos utilizados en el diseño molecular asistido por ordenador

El sueño del químico medicinal es diseñar fármacos que tengan una actividad farmacológica específica. En las empresas farmacéuticas

se sintetizan miles de compuestos, y para cada uno de ellos se evalúan sus parámetros de actividad farmacológica. Muy pocos de esos compuestos, potenciales fármacos, seguirán adelante y alcanzarán el mercado, tras un largo proceso de entre 10 y 15 años que supone múltiples estudios en las fases preclínica y clínicas, con un elevado coste económico de desarrollo. El proceso de descubrimiento de nuevos fármacos se ha originado en muchos casos en la capacidad de los equipos de síntesis química para proveer una gran cantidad de nuevas moléculas para el análisis de su actividad farmacológica (*screening*). Esto ha llevado a afirmar a algunos investigadores que el desafío de la química médica actual no está en cómo sintetizar nuevos compuestos, sino en qué compuestos deben sintetizarse. Se deberían esperar grandes avances terapéuticos y beneficios comerciales si pudieran predecirse los efectos farmacológicos de una nueva molécula y si pudieran diseñarse moléculas con un objetivo terapéutico específico².

El diseño molecular asistido por ordenador se sitúa al comienzo de la tarea investigadora de un nuevo fármaco. Su objetivo fundamental es la predicción de la actividad biológica de nuevas moléculas. El diseño de los denominados compuestos «cabeza de serie» (*lead compounds*) requiere el análisis de una gran cantidad de información interdisciplinaria (química, biológica, farmacológica, clínica) en muchos casos presente en bases de datos especializadas (estructurales, farmacológicas, bibliográficas). Una vez determinada la «diana» biológica (receptor, enzima, sistema) sobre la que se desea actuar, se desarrollan unas ideas de nuevos compuestos basadas en el conocimiento generado por toda la información recopilada. Tras la síntesis y la evaluación farmacológica de la serie de compuestos sintetizados es posible optimizar dicha serie para acabar escogiendo las moléculas candidatas para el desarrollo clínico tras varios ciclos del proceso síntesis-evaluación farmacológica-optimización. El diseño molecular asistido por

ordenador se integra en este proceso en la generación de ideas para nuevos compuestos y en la optimización de series (análisis de las relaciones estructura-actividad), permitiendo la reducción del número de moléculas a sintetizar y la

racionalización del tipo de moléculas sintetizadas para obtener una mayor especificidad.

Los métodos utilizados para diseñar nuevos fármacos pueden dividirse en dos grandes grupos: a) cuando no se conocen los detalles es-

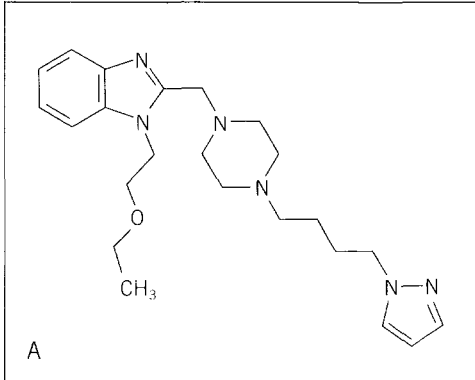
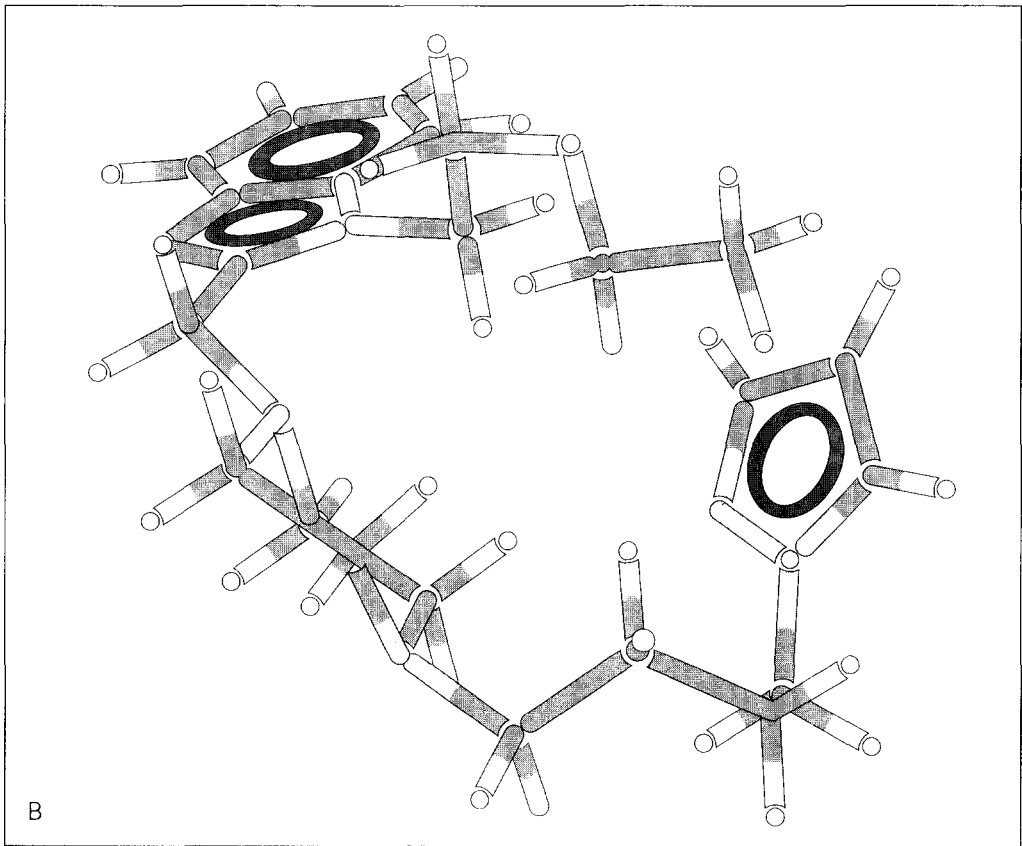


Fig. 1. a) Estructura química en 2D de la mapinastina, un nuevo antihistamínico; y b) estructura de la mapinastina en 3D, optimizada mediante técnicas de diseño molecular asistido por ordenador.



tructurales de la interacción fármaco-receptor, las nuevas moléculas pueden diseñarse comparando en el espacio tridimensional las propiedades geométricas, electrónicas y físico-químicas de otras moléculas que actúan sobre el receptor estudiado, y *b*) cuando se conocen experimentalmente los detalles estructurales de la interacción entre uno o varios fármacos y el receptor, pueden diseñarse nuevas moléculas basadas en dichas estructuras fármaco-receptor. A continuación se describen las posibilidades y utilización de cada uno de estos métodos.

Cuando no se conoce la estructura fármaco-receptor

Técnicas generales. Los químicos están acostumbrados a utilizar gráficos bidimensionales para la representación de las estructuras químicas de las moléculas (fig. 1a). Sin embargo, la mayoría de las moléculas no son planas, sino que tienen una estructura tridimensional (fig. 1b) que es precisamente la responsable de las propiedades fisicoquímicas de dichas moléculas y de su interacción con otras moléculas tridimensionales, como en el caso de la interacción fármaco-receptor, que produce una respuesta farmacológica determinada.

El diseño molecular asistido por ordenador, para simular y comparar las propiedades de las moléculas en 3 dimensiones, utiliza una serie de cálculos y parámetros para convertir las estructuras químicas en 2D a estructuras químicas en 3D. La generación de estructuras 3D se puede considerar como la construcción de un modelo, en el que se determinan las distancias de enlace, los ángulos de enlace y los ángulos diedros aproximados que relacionan los átomos de las moléculas, y posteriormente se minimiza la energía de las moléculas así construidas³.

La optimización de la estructura tridimensional generada puede realizarse con el ordenador mediante una diversidad de técnicas como la mecánica molecular, la dinámica molecular, los cálculos semiempíricos y los cálculos ab initio, y puede considerarse también la optimización de la estructura tridimensional en un medio solvente, normalmente acuoso, que también se simula computacionalmente (para la revisión sobre estas técnicas de optimización estructural, véase referencia bibliográfica 4).

La mayoría de las moléculas, como es el caso de la representada en la figura 1, tienen en su estructura varios enlaces simples alrededor de los cuales puede girar el resto de los grupos unidos a dicho enlace. En consecuencia, una es-

tructura en 2D (fig. 1a) tiene en realidad muchas estructuras 3D compatibles. La técnica del análisis conformacional⁴ puede generar las estructuras 3D posibles (denominadas conformeros) por rotación alrededor de enlaces, y ordenarlas en función de su estabilidad teórica (siendo el conformero teórico más estable el de menor energía relativa). Si se dispone de la estructura tridimensional experimental del compuesto estudiado es posible comparar la estructura empírica y la teórica.

Relaciones estructura-actividad. Muchas moléculas con una actividad farmacológica selectiva se han descubierto por optimización de la actividad de una molécula original (denominada «cabeza de serie») que a su vez se había obtenido por cribado general o por análisis de sustancias naturales. Las técnicas estadísticas que hacen posible dicha optimización se denominan relaciones estructura-actividad⁵, y pueden abarcar desde una relación simplemente cualitativa (qué sustituciones en un núcleo común a varias moléculas favorecen la actividad), a una predicción cuantitativa (QSAR) de la actividad (una ecuación que indique qué sustituciones en la molécula tendrán una mayor importancia para mejorar la actividad). Existen también técnicas computacionales denominadas 3D-QSAR que, basadas en una superposición tridimensional de moléculas activas, permiten calcular aquellas zonas de las moléculas que presentarán una interacción favorable o desfavorable con un receptor⁶.

Obtención de farmacóforos. Cuando varios laboratorios trabajan en un mismo campo terapéutico, es frecuente que se desarrollen nuevas moléculas activas con una gran similitud estructural (fig. 2a). Sin embargo, es también posible que diversas aproximaciones químicas generen moléculas activas y selectivas para un mismo receptor, y que aparentemente no presenten una similitud estructural en la representación química bidimensional (fig. 2b). Las técnicas computacionales de identificación de farmacóforos⁷ permiten establecer cuáles son las funciones químicas importantes para una interacción favorable fármaco-receptor y cuál es la distribución espacial de dichas funciones químicas (fig. 3).

Búsqueda en bases de datos de estructuras químicas tridimensionales. Si es posible obtener un farmacóforo que explique la actividad farmacológica selectiva de una serie de moléculas

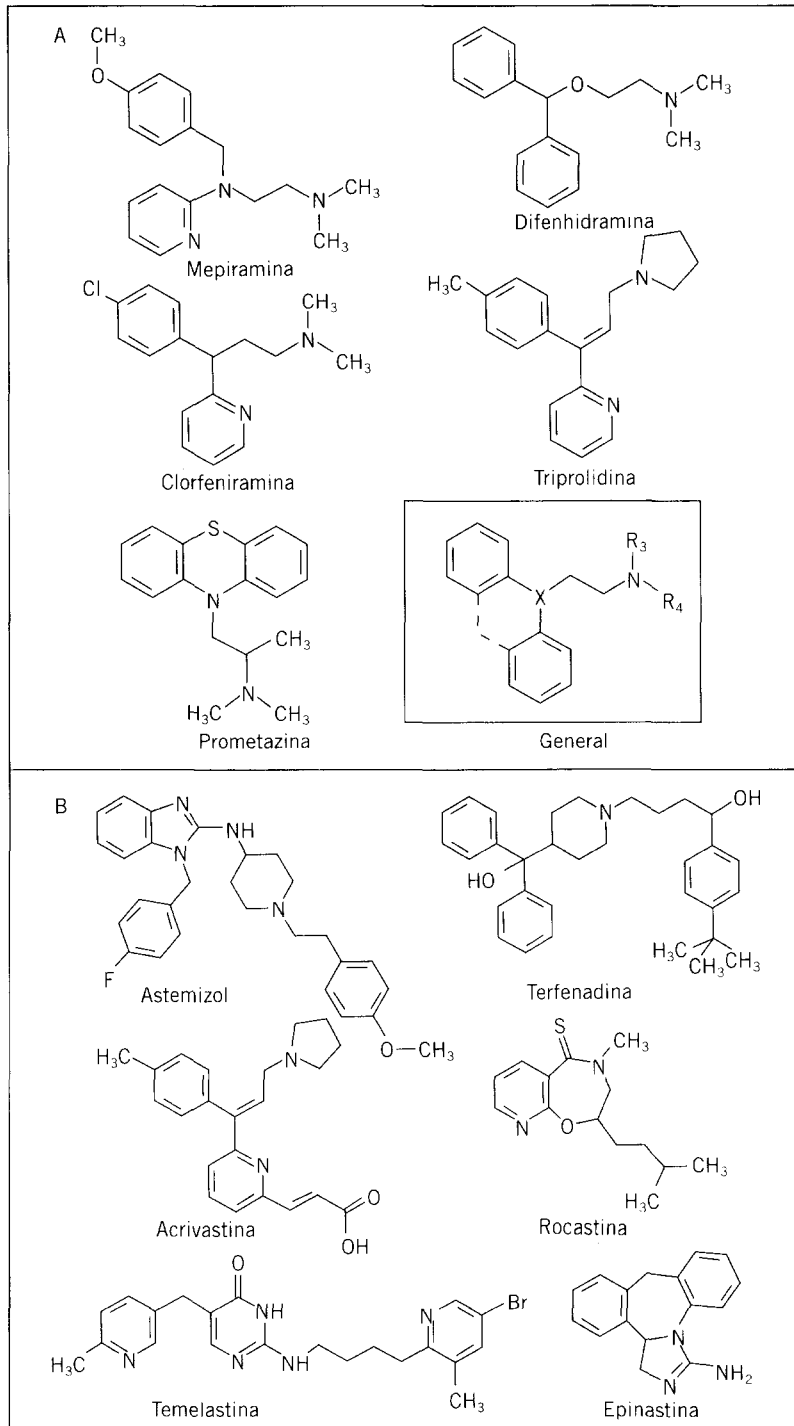


Fig. 2. a) Estructuras químicas de algunos compuestos antihistamínicos clásicos, con una gran similitud estructural en 2D; y b) estructuras químicas de algunos compuestos antihistamínicos no clásicos (no producen sedación), con estructuras 2D diferenciadas.

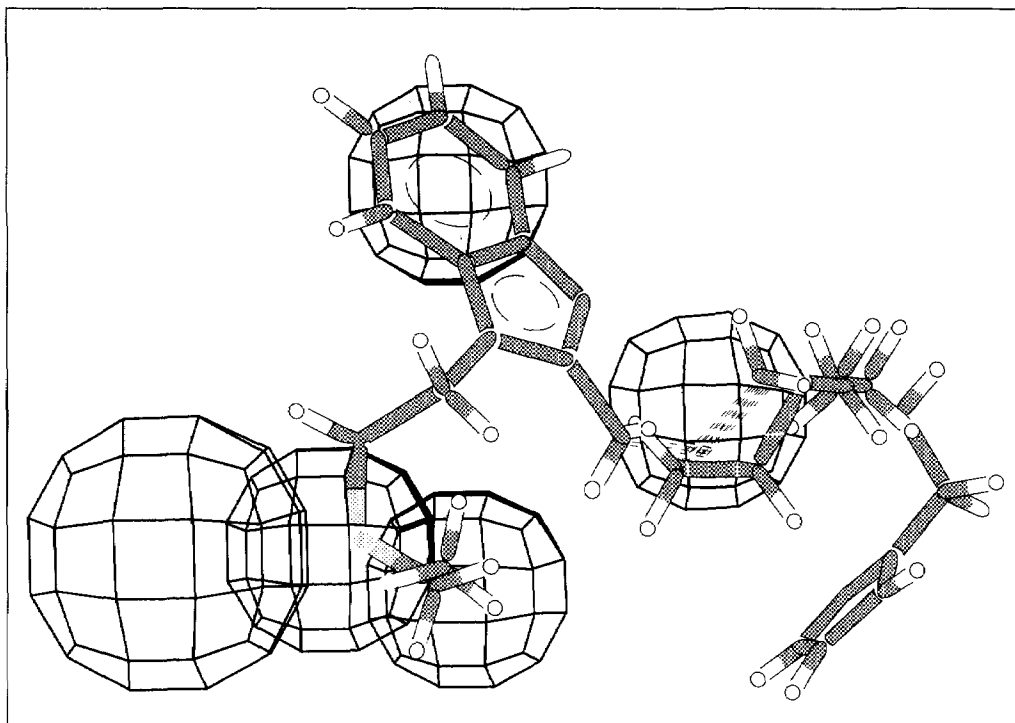


Fig. 3. La molécula de mapinastina superpuesta en el farmacóforo para antihistamínicos selectivos del receptor H_1 de histamina.

las estructuralmente diversas (fig. 3), es posible utilizarlo para buscar en una base de datos que contenga estructuras químicas tridimensionales (experimentales o calculadas teóricamente) mediante las técnicas descritas anteriormente). Si en la búsqueda se introduce cierta flexibilidad conformacional¹⁸, se pueden obtener nuevos compuestos «cabeza de serie» que presenten una estructura química diferente a la de los compuestos desarrollados previamente y que contengan los elementos químicos que predigan una actividad selectiva. La ventaja de este método es que las moléculas extraídas de la base de datos ya han sido sintetizadas previamente o bien son adquiribles comercialmente, por lo que puede evaluarse su actividad farmacológica rápidamente.

Quando se conoce la estructura fármaco-receptor

Si se conoce la estructura tridimensional del receptor o enzima sobre los que actúan una serie de fármacos selectivos, bien la estructura na-

tiva (sin ligandos) o bien la estructura de un complejo receptor-ligando, es posible utilizar todas las técnicas computacionales de diseño molecular resumidas en el apartado anterior. Sin embargo, la información estructural experimental de una macromolécula, obtenida generalmente por difracción de rayos X o por resonancia magnética nuclear, nos ofrece una imagen detallada del volumen y las características químicas y electrostáticas del centro activo de dicha enzima o receptor. Se han desarrollado una serie de técnicas computacionales para aprovechar esta información estructural en 3D en el diseño de fármacos, englobadas en el término *structure-based drug design*⁹. Estas técnicas permiten un análisis geométrico, energético y electrostático de las interacciones ligando-receptor, y predecir la actividad de nuevas moléculas incorporadas al centro activo (*docking*) por su mayor o menor estabilidad energética del complejo con la macromolécula.

La técnica denominada diseño *de novo* en un espacio tridimensional definido (centro activo) consiste en utilizar moléculas o fragmentos de

moléculas de bases de datos estructurales tridimensionales, y unirías para generar un nuevo compuesto «cabeza de serie» en el que se magnifiquen las interacciones energéticamente favorables entre la molécula diseñada y su receptor.

En el caso de muchos receptores, como los del sistema nervioso central, es difícil determinar la estructura tridimensional de estas macromoléculas mediante las técnicas experimentales habituales, debido a sus características hidrofóbicas como proteínas de membrana. Sin embargo, en estos casos es aún posible obtener un modelo tridimensional de los receptores mediante las técnicas computacionales de homología de proteínas y modelización de receptores¹⁰. Si se puede validar el modelo teórico de receptor obtenido, mediante técnicas experimentales como la mutagénesis, se pueden diseñar nuevos compuestos «cabeza de serie» basados en la estructura del receptor.

Uso de bases de datos en el diseño molecular asistido por ordenador

Las bases de datos con información relevante al tipo de fármacos que queremos investigar y a la interacción de dichos fármacos con su receptor pueden utilizarse para analizar los compuestos en fase preclínica, clínica o en el mercado, tanto en lo que se refiere a sus estructuras químicas como a su actividad farmacológica, y definir nuevas moléculas basadas en esta información y la utilización de los métodos descritos de diseño molecular asistido por ordenador.

Algunas de las bases de datos más frecuentemente usadas en la investigación farmacéutica y la información que contienen se resumen en el siguiente ejemplo. La información que puede extraerse de dichas bases de datos puede ser unidimensional (1D) (texto, actividad), bidimensional (2D) (subestructuras químicas) o tridimensional (3D) (estructuras de fármacos y receptores, parámetros geométricos que relacionan funcionalidades químicas en el espacio tridimensional). Es frecuente el uso combinado de instrucciones de búsqueda en 1D, 2D y 3D para acotar el número de compuestos y cantidad de información obtenida en las bases de datos.

Como ejemplo en el campo de los antagonistas específicos del receptor H₁ de la histamina, se realizó una búsqueda de compuestos que presentaran dicha actividad y que estuvieran en diferentes fases de desarrollo clínico, o bien en el mercado, en las bases de datos estructurales

TABLA I
COMPUESTOS UTILIZADOS PARA EL
CRIBADO DE LOS FÁRMACOS
ANTI-HISTAMÍNICOS

Compuesto	K _i ^a	pA ₂ ^b	DE ₅₀ ^c
Neobenodina (S)	12,3	6,87	
Mepiramina	1,15	9,0	5,4
Clorfeniramina (R)	209,0	7,84	
Clorfeniramina (S)	4,79	9,30	0,77
Tripolidina (trans)	1,66	9,94	8,8
Cetirizina	29,5		
Descloretadina	4,07		
Loratadina	155,0		
Prometazina (S)	1,82	8,93	0,45
Dimetindeno (R)	0,62	9,1	
Dimetindeno (S)	79,4	7,8	
Epinastina	1,41		
Fenindamina (S)	6,31		
Terfenadina (S)	106,0		
Terfenadina (R)	74,1	7,8	1,3
Astemizol	5,25	8,6	0,2
Cicletanida (S)	28,0	7,2	
Cicletanida (R)	42.700	5,2	
Mapinastina	8,0	9,0	0,02
E-4649			30,0
Clemastina (R, R)		9,45	0,04
Clemastina (R, S)		9,40	0,28
Clemastina (S, S)		7,99	11,0
Clemastina (S, R)		8,57	5,0
Ebastina		8,1	1,6
Difenhidramina	18,3	8,14	5,4
Ketotifeno		9,49	0,89
Noberastina			0,02
Temelastina	1,62	9,55	
Levocabastina	17,4		0,003
Tripolidina (cis)		6,88	
Carbinoxamina (R)		7,02	
Carbinoxamina (S)		9,0	
Neobenodina (R)	1,5	8,76	
Azelastina		8,24	
Emedastina	9,9		0,2
AD-3264		9,0	
Tazifilina		9,15	
Acrivastina		9,20	0,9
Rocastina		8,89	

^aUnión al receptor H₁ (nM); ^bEn ileo de cobaya; ^cActividad in vivo (mg/kg).

Drug Data Report (Prous Science Publishers, Barcelona) y Patent Fast Alert (Current Drugs, Ltd., Londres, Reino Unido). En las mismas bases de datos, así como en las bases de datos bibliográficas, se buscaron las actividades farmacológicas de los compuestos de interés en tres ensayos (dos *in vitro* y uno *in vivo*) frecuentemente utilizados para el cribado de los compuestos antihistamínicos (tabla I). Mediante técnicas de diseño molecular asistido por ordenador (programa Catalyst, de Biosym/Molecular Simulations), se calcularon las conformaciones más probables de cada uno de los compuestos en la lista y se obtuvo un farmacóforo (fig. 3) que representa la disposición común en el espacio tridimensional de una serie de funcionalidades químicas presentes en los antihistamínicos más potentes. Se utilizó entonces la información geométricoquímica expresada en este farmacóforo para buscar compuestos químicos en bases de datos tridimensionales (National Cancer Institute [NCI], Derwent World Drug Index, Medchem, Maybridge) que satisficieran las condiciones estructurales y funcionales del farmacóforo obtenido.

Los compuestos obtenidos en esta búsqueda tridimensional de bases de datos con el farmacóforo antihistamínico pueden clasificarse en 3 grupos: a) compuestos antihistamínicos en el mercado o en fases de desarrollo clínicas; b) compuestos con otras actividades farmacológicas distintas a la del antagonista histamínico H_1 , en el mercado o en fases de desarrollo, y c) otros compuestos en fase de investigación preclínica. Obviamente, los compuestos del grupo «a» no son interesantes para desarrollar nuevas cabezas de serie antihistamínicos, dado que ya están siendo desarrollados con dicha actividad por otros grupos. Sin embargo, el hecho de extraer dichos compuestos de las bases de datos implica una validación, no sólo del método informático de búsqueda, sino también de la correcta definición del farmacóforo utilizado en la búsqueda. Los compuestos del grupo «b» permiten explorar experimentalmente la actividad antihistamínica de fármacos que han sido desarrollados para otras aplicaciones terapéuticas. Por último, los compuestos del grupo «c» predicen una actividad antihistamínica para unas moléculas conocidas generalmente a través de patentes y, en consecuencia, pueden sintetizarse, comprobar de manera experimental su actividad antihistamínica y servir como nuevas moléculas «cabezas de serie».

Otras bases de datos de interés en el análisis de relaciones estructura-actividad son las que incluyen propiedades fisicoquímicas teóricas y

experimentales, como el pKa o los coeficientes de partición (logP) contenidos en la base de datos Medchem (Daylight Information, Nuevo México, EE.UU.). Una de sus principales utilidades es la de predecir las propiedades de un fármaco en un medio determinado (ionización o transporte), así como su metabolismo probable o su relativa facilidad para cruzar la barrera hematoencefálica.

También existen dos bases de datos que contienen resultados experimentales de la estructura tridimensional (cristalográfica) de pequeñas moléculas (Cambridge Crystallographic Database, Cambridge, Reino Unido) y de macromoléculas (Protein Data Bank, Brookhaven, NY, EE.UU.), respectivamente. La primera permite comparar las estructuras experimentales de los fármacos de interés con aquellas obtenidas mediante diseño molecular (optimización geométrica y análisis conformacional). La segunda permite conocer las características geométricas y la funcionalidad química de los centros activos de las macromoléculas sobre las que actúan los fármacos. Ambas bases de datos estructurales en 3D permiten el diseño de nuevas moléculas asistido por ordenador mediante las técnicas del diseño *de novo*, o las basadas en la obtención de un farmacóforo.

Una vez definidos los compuestos cabeza de serie y las series de moléculas a sintetizar, existen bases de datos de reacciones químicas (ChemInform, Molecular Design Ltd., San Leandro, CA, EE.UU.), que permiten la búsqueda informatizada de los diversos procedimientos sintéticos que se han utilizado previamente para compuestos similares. Una vez determinados los reactivos a utilizar para llevar a cabo la síntesis química, otras bases de datos como la del Available Chemicals Directory (ACD, Molecular Design Ltd.) nos ofrecen informáticamente la dirección de las compañías suministradoras y precio de dichos reactivos.

La utilización de bases de datos estructurales y bibliográficas se convierte así, no sólo en un componente fundamental del diseño de nuevas moléculas asistido por ordenador, sino que participa también en otros aspectos fundamentales en la investigación preclínica, como la síntesis y la evaluación farmacológica.

Nuevas perspectivas del diseño molecular asistido por ordenador

Los diversos métodos descritos en esta ponencia permiten racionalizar el proceso de diseño y selección de nuevos fármacos. En los úl-

timos 5 años ha tenido un crecimiento espectacular en la industria farmacéutica la utilización de una nueva tecnología, la química combinatoria, que ha recibido la denominación de «diseño irracional» de nuevas moléculas. El método consiste en la automatización de la síntesis química de una gran cantidad de moléculas que presentan un núcleo común y una amplia variedad de sustituyentes, y su evaluación farmacológica (también automatizada), para la selección de la molécula cabeza de serie que presente la máxima actividad. Si bien en este proceso «automático» parece no intervenir el conocimiento acumulado sobre las interacciones fármaco-receptor, se están desarrollando métodos computacionales que permiten racionalizar las series de moléculas sintetizadas en base a dicho conocimiento, así como técnicas estadísticas y de gestión de bases de datos que permiten la máxima diversidad estructural con un menor número de moléculas sintetizadas.

Por otro lado, las técnicas de ingeniería genética han posibilitado en los últimos años la obtención en el laboratorio de proteínas puras, en cantidades que permiten la determinación de la estructura tridimensional de estas macromoléculas por métodos de difracción de rayos X o de resonancia magnética nuclear. De esta manera, el diseño racional de nuevas moléculas basado en la estructura de las macromoléculas diana está generando un buen número de nuevos compuestos «cabeza de serie» que se diferencian estructuralmente de los ya conocidos y que, teóricamente, presentan una mayor especificidad en la interacción fármaco-receptor por los métodos empleados en su diseño.

La ingeniería genética tiene también un papel fundamental en el conocimiento de la secuencia de nucleótidos que componen el genoma humano. Este macroproyecto de investigación está ya generando una gran cantidad de información que permite la definición de los genes potencialmente responsables de la aparición de muchas enfermedades, así como el planteamiento de nuevas terapias para controlar dichas enfermedades, incluyendo la terapia génica. Se ha desarrollado una especialidad científica, la bioinformática, que intenta racionalizar y facilitar el acceso a la gran cantidad de información contenida en bases de datos genómicas y secuencias de aminoácidos en proteínas, mediante el uso de ordenadores gráficos y superordenadores y programas que gestionan dichas bases de datos. La definición de nuevas macromoléculas «diana» ofrece así múltiples oportunidades para el diseño molecular asistido por

ordenador, un campo que se ha denominado medicina molecular.

Finalmente, cabe resaltar la importancia del uso creciente de las denominadas autopistas de la información en el acceso a bases de datos estructurales, bibliográficas, genómicas, etc. El acceso a la red Internet a través de las funcionalidades que ofrece la utilidad *World Wide Web* permite no sólo una rápida transferencia electrónica de información sobre fármacos y receptores a través de esta red, sino también la difusión electrónica de nuevos métodos computacionales, programas, bases de datos estructurales y resultados científicos. La sinergia entre estas nuevas técnicas (química combinatoria, estructura de macromoléculas, bioinformática) y la rápida difusión de conocimientos y datos a través de las redes de comunicación hacen prever un futuro aún más positivo para las técnicas de diseño molecular asistido por ordenador en la industria farmacéutica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Krieger JH. New software expands role of molecular modeling technology. *Chem Eng News* 1995; 73: 30-40.
2. Burt C. Molecular similarity calculations for the rational design of bioactive molecules. En: Vinter JG, Gardner M, editores. *Molecular modelling and drug design*. Londres: MacMillan, 1994: 305-332.
3. Pearlman RS. 3D molecular structures: generation and use in 3D searching. En: Kubinyi H, editor. *3D QSAR in drug design*. Leiden: ESCOM, 1993; 41-79.
4. Real Academia de Farmacia. *Monografías. Diseño de medicamentos*. Madrid: Farmaindustria, 1994.
5. Pastor M, Álvarez-Builla J. Técnicas QSAR en diseño de fármacos. En: Real Academia de Farmacia. *Monografías. Diseño de medicamentos*. Madrid: Farmaindustria, 1994; 69-98.
6. Kim KH. Comparison of classical and 3D QSAR. En: Kubinyi H, editor. *3D QSAR in drug design*. Leiden: ESCOM, 1993; 619-642.
7. Wermuth CG, Langer T. Pharmacophore identification. En: Kubinyi H, editor. *3D QSAR in drug design*. Leiden: ESCOM, 1993; 117-136.
8. Martin YC, Bures MC, Willet P. Searching databases of three-dimensional structures. En: Boyd D, Lipkowitz K, editores. *Reviews in computational chemistry*. Nueva York: VCH Publishers, 1990; 213-263.
9. Böhm HJ. Ligand design. En: Kubinyi H, editor. *3D QSAR in drug design*. Leiden: ESCOM, 1993; 386-405.
10. Hoflack J, Trumpp-Kallmeyer S, Hibert M. Molecular modelling of G protein-coupled receptors. En: Kubinyi H, editor. *3D QSAR in drug design*. Leiden: ESCOM, 1993; 355-372.

DISCUSIÓN

- S. ERILL: Pensar que un fármaco ejerce efectos por interacción con un solo receptor puede llevar a un cierto reduccionismo. Evidentemente un fármaco ejerce efectos por interacción con un receptor pero a menudo también con otros, y a veces el efecto farmacológico será el resultado de un equilibrio de varias acciones. Estos casos limitarían el empleo tanto de técnicas de diseño racional como irracional para la obtención de nuevos fármacos.
- J. QUINTANA: Es cierto, dado que el diseño racional permite la obtención de fármacos diferentes y más selectivos cuando se conoce sobre qué particular enzima o receptor se pretende actuar. Por otro lado, a partir de fármacos que actúan sobre diversos receptores, dichas técnicas permiten aumentar su selectividad para un único sitio de fijación. También puede analizarse estadísticamente cómo actúan los fármacos sobre los diversos receptores e intentar deducir, en función de la especificidad de acción, los que promueven una mejor actividad farmacológica y los que presentan menores efectos secundarios.
- J. GÉRVAS: Al igual que sucede con estas técnicas, me parece que también es excesivamente simplista la visión que se transmite en general, acerca de las inmensas posibilidades de actuación sobre el genoma, que suponen que habitualmente el genotipo es de expresión unigénica cuando la mayor parte de lo que se expresa es de herencia poligénica. La secuencia gen-proteína y proteína-fármaco es una simplificación que supongo puede emplearse como ejemplo, pero tiene poco que ver con la realidad. Además, ello obvia la participación del fenotipo que depende del ambiente físico-químico y cultural, y está clarísimo su papel en las diversas enfermedades.
- J. QUINTANA: Igual que he respondido antes, creo que la aplicación realmente interesante del diseño de fármacos basado en el genoma humano se puede desarrollar cuando verdaderamente se conozca la existencia de un error de codificación específico. Es decir, cuando existe un conocimiento claro de una relación entre genoma defectuoso y proteína alterada que se corresponde con un problema clínico. Aunque se haya presentado de una forma muy simplificada, creo que en el diseño racional de fármacos deben confluir diversidad de conocimientos que permitan el adecuado avance científico.
- A. SALINAS: Imagino que, al igual que se persigue el diseño de fármacos para la obtención de determinados efectos terapéuticos, paralelamente se recoge información a fin de reducir los posibles efectos adversos.
- J. QUINTANA: Sí, pienso que el análisis del farmacóforo tiene muchísimas limitaciones pero, a partir del conocimiento acumulado, puede optimizarse cada vez más su perfil. Ello, partiendo de información sobre la actividad farmacológica de varios compuestos y las características de diversos farmacóforos, nos permitirá diseñar moléculas que concuerden con éste pero no con otro, es decir, el diseño racional específico para una actividad pero evitando efectos indeseables. Todo esto es posible conforme se van acumulando conocimientos de nuevos farmacóforos, a partir de las nuevas sustancias sintetizadas.
- J. ELGUERO: Me alegro de que hayas introducido al final el tema de la química combinatoria, aunque parece una contradicción con todo lo demás. A pesar de que hayas intentado justificar que no es tan contradictorio, ¿crees que realmente no lo es?
- J. QUINTANA: Parece que las compañías responsables de la distribución del *software* de gestión de bases de datos no pretenden generar bibliotecas de compuestos a partir de las que sugerir uno en concreto a desarrollar, sino que se orientan a responder qué se conoce sobre una actividad particular, con la idea de diseñar una biblioteca específica para dicha actividad. Desde mi punto de vista, ello introduce elementos de racionalidad en la química combinatoria y contribuye a obtener una diversidad estructural que quizá por síntesis de series hubiera sido más difícil de lograr.

Las bases de datos como instrumento de trabajo en farmacología

E. Guardiola

Unidad de Información y Documentación Médica. Departamento de Investigación y Desarrollo.
Q. F. Bayer. Barcelona.

Introducción

La información que se publica actualmente en cualquier área biomédica es difícilmente cuantificable y, aunque se puede acceder a un número extraordinariamente amplio de la misma, es prácticamente imposible poder llegar a toda ella¹, no sólo por el volumen, es decir, por el número de fuentes de información, sino también porque no se dispone del tiempo necesario para ello. Así, la proliferación de libros y revistas que ha tenido lugar en los últimos años ha hecho que el profesional de las ciencias de la salud pase de ser un *acumulador* de información a ser un *buscador* de fuentes de información². La farmacología no es ajena a esta situación³ y también en esta área se plantea cómo acceder a la información, no sólo en el campo de la investigación sino también en la aplicación de los conocimientos en la práctica diaria.

Clásicamente las fuentes de información se han clasificado como: *a)* primarias, que recogen los artículos originales; en ellas se publican los adelantos científicos, las últimas tendencias terapéuticas, las últimas investigaciones sobre fármacos, etc. En general se presentan en forma de revistas; *b)* secundarias, que recopilan, sintetizan o resumen la información de las fuentes primarias. Pueden presentarse en forma de resúmenes o índices, y *c)* terciarias, constituidas por libros en los que se recogen los datos básicos o hechos publicados en las fuentes primarias y que están suficientemente evaluados y contrastados. También se habla de fuentes mixtas, al referirse a aquellas que combinan dos o más fuentes⁴. Las fuentes secundarias surgieron debido a esta gran avalancha de información con el fin de facilitar el acceso a la información primaria; las revistas de índices y resúmenes son un buen ejemplo de ello. Sus ventajas, sin embargo, van unidas a problemas de almacenamiento, cierta dificultad de búsqueda

da y tiempo de localización del trabajo original.

Cuando se efectúa una búsqueda bibliográfica se deben tener en cuenta una serie de puntos y, así, conviene ir desde lo más general a lo más particular o, lo que es lo mismo, desde la bibliografía secundaria hacia la primaria. El nivel en el que se empezará la búsqueda estará en función del tipo de información que interese obtener; así, no será lo mismo realizar una búsqueda sobre un tema muy específico del que ya se es experto que hacerla para introducirse por primera vez en un tema. En cualquier caso, siempre, dentro de un mismo nivel, hay que empezar por la documentación más actualizada.

Si lo que interesa es precisamente esto, documentación actualizada, las revistas de resúmenes y los índices bibliográficos son una de las mejores herramientas para llegar a la bibliografía primaria, ya que con frecuencia no habrá pasado tiempo suficiente para que la información se recoja ya en libros. A partir de las referencias que proporcionan estas revistas se localizarán los artículos originales. Los avances tecnológicos e informáticos de las últimas décadas han hecho que se pueda disponer de nuevos instrumentos y herramientas para el almacenamiento y la recuperación, de forma más rápida y más fácil, de una mayor cantidad de información. La teledocumentación, primero, y el sistema CD-ROM, después, han supuesto una revolución en el mundo de la documentación con la creación de bases de datos de muy diversos tipos. El acceso a estas bases de datos a través de Internet puede suponer un nuevo paso adelante.

Bases de datos

Se entiende como base de datos un conjunto organizado de informaciones, sean o no de

bibliografía. Hay dos tipos principales⁵: 1) bibliográficas. La información consiste en fichas o referencias bibliográficas (información secundaria) de diferentes publicaciones originales (información primaria). Estas bases de datos son útiles para localizar o para saber qué se ha escrito y quién lo ha escrito sobre algo o alguien, y 2) bancos de datos. La información es ya directamente utilizable por ser de tipo primario. A su vez, éstos se subdividen en: a) textuales, en los que pueden obtenerse los documentos completos (no sólo resúmenes o referencias); b) de propiedades y características como, por ejemplo, los que incluyen propiedades termodinámicas, datos cristalográficos, o bien describen medicamentos, productos, equipos, etc.; c) de información individualizada (directorios), y d) estadísticos.

La producción de bases de datos es costosa y exige la participación de un gran número de organizaciones y profesionales que recopilan, analizan, seleccionan, indizan y resumen los documentos que luego formarán parte de la base de datos. El desarrollo de programas informáticos que permitan después la recuperación de esta información de forma óptima constituye otro de los pilares de estas bases de datos.

En muchas ocasiones, una misma base de datos se presenta en distintos soportes: existe una versión impresa, es accesible por teledocumentación y a través de Internet, y puede adquirirse en disquete o en CD-ROM. Sin embargo, hay bases de datos a las que sólo se puede acceder a través de algunas de estas vías; así, por ejemplo, algunas bases de datos de patentes o de medicamentos no disponen de versión en CD-ROM y sólo pueden consultarse en línea o en edición impresa; otras, por el contrario, sólo disponen de versión impresa o en CD-ROM. Otras añaden a la versión impresa otra en disquete (p. ej., *Vademecum Internacional* y algunas ediciones de *Current Contents*⁶), pero no en CD-ROM. También algunas se presentan en cinta magnética, como *AIDS & Cancer Research Database*, *Conference Papers Index* o *Toxicology Database* (cuya versión impresa es *Toxicology Abstracts*).

Índices impresos

Las bases de datos impresas, cuyo origen se remonta a finales del siglo XIX (*Index Catalogue*, 1865; *Catalogue of Scientific Papers*, 1867; *Index Medicus*, 1879), han sido durante mucho tiempo el método más conocido y utilizado para recuperar información en ciencias de la salud.

El *Index Medicus* constituye el principal ejemplo de ello. Cabe distinguir, sin embargo, la existencia de distintos tipos de índices. Así mientras algunos, con distintas presentaciones y estructuras, incluyen sólo la referencia bibliográfica de los trabajos, además de datos sobre la filiación de los autores y una serie de palabras clave relacionadas; otros incorporan también un resumen de los trabajos que indizan. Entre los primeros, y por su interés en farmacología, cabe citar *Index Medicus*, *Current Contents (Life Sciences y Clinical Medicine)*, *Science Citation Index* y, en España, *Índice Médico Español*. En el segundo grupo se incluyen bases de datos tan relevantes como *International Pharmaceutical Abstracts (IPA)*, *Chemical Abstracts* y sus subproductos *CA Selects* y *CAS Biotech Updates* o *Excerpta Medica*, que dispone de varias series impresas sobre farmacología (*Pharmacology*, *Clinical Pharmacology*, *Adverse Reactions Titles*, *Drug Literature Index*, *Toxicology* y *Drug Dependence, Alcohol Abuse and Alcoholism*), además de un apartado específico sobre tratamiento en muchas de las restantes secciones.

Teledocumentación

La teledocumentación (*online information retrieval*) es la técnica que permite la consulta interactiva (mediante una sucesión de preguntas y respuestas) de información almacenada en ordenadores, generalmente distantes, desde terminales locales, a través de las redes telefónicas de datos^{7,8}. La información está almacenada en unos ordenadores centrales llamados *hosts* (DIMDI, STN, NLM, ESA/IRS, DATA-STAR, entre otros); éstos pueden ser de dos tipos: los que actúan también como productores y los que sólo venden tiempo de acceso y consulta. El avance que en su día supuso la teledocumentación en el mundo de la información y la documentación fue extraordinario; la implementación de nuevas tecnologías, especialmente durante la última década, ha hecho, sin embargo, que se planteen muchos interrogantes sobre este sistema de cara al futuro⁹.

El acceso a bases de datos de farmacología por esta vía es muy amplio; además, en su mayoría, estas bases de datos, y con características muy similares a la versión en línea, están disponibles en CD-ROM (véanse los listados que se incluyen en los apéndices 1 y 2). Existen, sin embargo, algunas bases de datos cuyo acceso debe (o debía, hasta hace muy poco) realizarse por conexión en línea, tal es el caso de mu-

chas bases de datos de patentes (bases de datos de patentes de STN: CA —está previsto su lanzamiento en CD-ROM en 1996—, *CA-previews*, *IFICLAIMS*, *Derwent's World Patent Index* [WPIDS/WPINDEX], *MARPAT*, *PATDD*, *PATDPA*, *PATOSDE*, *PATOSWO* e *INPADOC*)¹⁰, de algunas bases de datos españolas como *ESPE* (Especialidades farmacéuticas españolas) o *ECOM* (Especialidades farmacéuticas españolas consumidas por la Seguridad Social), ambas del CINIME (Centro Nacional de Información de Medicamentos del Instituto Nacional de la Salud)¹¹ o de bases de datos tan relevantes como *Scrip Online*.

CD-ROM

Con la aparición y difusión del CD-ROM, a partir de 1988, se empezaron a cuestionar una buena parte de los soportes tradicionales de información y de los sistemas de acceso, desde las microfichas y las obras de referencia hasta el acceso en línea a bases de datos. Así, proporciona un almacenamiento económico de enormes cantidades de información y la pone al alcance del usuario. Las principales ventajas del almacenamiento de datos en CD-ROM son, entre otras, su reducido tamaño, fácil transporte y archivo, su gran capacidad y la densidad de la información, la facilidad, menor tiempo y mayor precisión de búsqueda, el carácter permanente de la información almacenada (no se puede borrar consciente o inconscientemente), la rapidez de acceso a la información y la obtención de resultados en el mismo momento de la búsqueda, la resistencia al deterioro o degradación, su duración y su bajo precio (a mayor uso, menor precio, si se compara con la teledocumentación). Sin embargo, tiene también algunas desventajas: la información es fija y no se puede modificar ni actualizar mediante inserción por teclado, se necesita un equipo informático y, respecto al acceso en línea, existe una mayor limitación de fuentes de información, menor número de años y menor actualización¹².

Son muchas las bases de datos que están disponibles en CD-ROM en el área de la farmacología, algunas de ellas son específicas (*Analytical Abstracts*, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, *Biological Abstracts*, *Chemical Abstracts*, *CCIS*, *Chem-bank*, *Drug Data Reports*, *Drug Information Source*, *Drug-reax*, *Excerpta Medica CD Drugs & Pharmacology*¹³, *Inpharma*, *Iowa Drug Information Service*, *International Pharmaceutical Abstracts IPA*, *LMS Alert*, *Meyler's Side Effects of Drugs* [SEDBASE],

Molecular Structures of Biology, *Reactions Database*, *Registry of Mass Spectral Data*, *RTECS*, *Toxline* y *World Drug Index*, entre otras) mientras que hay otras de cobertura más amplia o de otras especialidades que incluyen información interesante para los farmacólogos (*Bibliomed Citations Series*, *Cancerlit*, *Clinpsyc*, *Bases de datos del CSIC*, *Current Contents CD-ROM version-Life Sciences* y *Clinical Medicine*, *Documed*, *LILACS*, *Medline*, *Science Citation Index*) y numerosas bases de datos de especialidades médicas que incluyen referencias o apartados sobre fármacos y tratamiento farmacológico (p. ej., *AIDSline*, *Cancer-CD*, *Excerpta Medica*, *The Family Doctor* o *IAR Cancer Disk*, etc.).

Hay también algunas bases de datos que incluyen el texto completo de revistas (*Adonis*, *American Heart Association Compact Library*, *Annals of Internal Medicine CD-ROM*, *British Medical Journal CD-ROM*, *Full Text Archives*, *Internal Medicine*, *The Journal of the American Medical Association CD-ROM*, *Lancet* y *New England Journal of Medicine*, por citar algunas) o el de libros, *vademecums* o enciclopedias (p. ej., *British Pharmacopoeia* and *British Pharmacopoeia [Veterinary]*, *CDINFO-Drugs*, *Dictionary of Drugs on CD-ROM*, *Documed*, *Dosing & Therapeutic Tools*, *Europharm-Electronic Dictionary of Drugs*, *FDA on CD-ROM*, *Martindale-The Extra Pharmacopoeia on the Computerised Clinical Information System*, *MAXX-Maximum Access to Diagnosis and Therapy*, *PDR Library*, *Physician's Desk Reference*, *USP DI* y *Vidal*).

Otras bases de datos se centran en los fármacos que se hallan aún en fase de desarrollo (p. ej., *Drugdex System*, *Drug Launches*, *Patents International*, *Patents Preview + Specifications*, *Pharma Patent Source*, *Pharmaprojects Plus CD-ROM*, *R&D Focus* o *Trilogy*) o en información relacionada con la industria farmacéutica (*Chemindex Plus*, *EPCL EC Document Database*, *The Pharmaceutical Companies Fact File*, *Pharmaceutical News Index*, *World Drug Market Manual*). Estas bases de datos, unidas a otras mucho más específicas^{3,14-16}, pueden ser extremadamente útiles para aquellos farmacólogos que desarrollan su actividad en la industria farmacéutica.

En el apéndice 1 se incluye una relación de bases de datos de farmacología y áreas relacionadas disponibles en CD-ROM, así como una corta reseña de sus características. En el apéndice 2 se incluye un listado de otras bases de datos que por un motivo u otro pueden ser interesantes para el farmacólogo aunque traten de otros temas.

Internet

Internet es la mayor red de interconexión de ordenadores que existe actualmente. Su importancia se refleja en la publicación cada vez más frecuente de trabajos sobre este tema desde muy distintos ámbitos^{2,17-23}. No se conoce cuál es el número de usuarios en la actualidad, pero se calcula que puede llegar hasta los 20 millones en todo el mundo. Mediante Internet es posible obtener información casi instantánea sobre todo tipo de temas y, además, facilita el envío de mensajes de un lado al otro del mundo en pocos minutos y con un coste muy bajo. También existen miles de foros abiertos para la discusión de temas de toda clase, siendo además posible obtener documentos, programas, imágenes y sonido desde ordenadores remotos, en cualquier parte del mundo². Los servicios que ofrece Internet son muy variados e incluyen los de correo electrónico, conexión remota a otro ordenador o transferencia de ficheros. Aunque no existe un catálogo que pueda describir de forma completa los recursos de Internet en un momento dado, se han diseñado algunas utilidades que sirven de guía dinámica (ARCHIE, GOPHER, WWW). Las aplicaciones de Internet en el sector de ciencias de la salud son muchas. Así, permite el intercambio de mensajes y ficheros entre investigadores o clínicos desde puntos muy remotos, se puede solicitar información sobre fármacos y tratamientos o realizar interconsultas y hay, además, gran cantidad de listas de correo y *newsgroups* relacionados con temas de biomedicina. Se puede acceder, también, a muchas bases de datos. En el apéndice 3 se incluye una relación de algunas bases de datos de interés en farmacología; entre ellas se hallan algunas tan útiles e interesantes como *International Pharmaceutical Abstracts*, *Excerpta Medica*, *Medline*, *Current Contents*, *Chemical Abstracts*, *Toxline* o *Pharmaprojects*. También algunas revistas son ya accesibles a través de Internet (p. ej., el *British Medical Journal*)¹⁹ y otras se publican sólo electrónicamente (tal es el caso de *Online Journal of Current Clinical Trials*)^{24,25}. Estos últimos hechos han llevado, en los últimos meses, a discusiones sobre si esto va a conducir inexorablemente a la desaparición de las revistas científicas o sobre cuál va a ser su papel en la difusión de la información científica²⁶⁻²⁸.

En cualquier caso, cada día son más las bases de datos de todo tipo que se incorporan a este sistema que, según parece, está llamado a ser una herramienta de trabajo prácticamente indispensable en el futuro.

Consideraciones finales: las bases de datos, un instrumento de trabajo indispensable en farmacología

Actualmente no se puede realizar un trabajo científico serio si antes no se realiza una búsqueda de información para conocer si lo que se quiere hacer ya lo ha estudiado y lo ha escrito alguien antes. No tener en cuenta lo que ya se ha hecho anteriormente, o bien es ignorancia y falta de método, o bien es *pedantería*²⁹. En ambos casos es un absurdo⁵.

El principal medio de que disponemos en la actualidad es la consulta y la obtención de información a través de bases de datos, ya sean de tipo bibliográfico, ya sean bancos de datos. Su incesante aumento en número hace que no sea fácil realizar una selección de bases de datos en farmacología (apéndice 1, 2 y 3); la elección, en todo caso, irá siempre condicionada a las necesidades del usuario y, cuando se trate de adquirir o de suscribirse a una determinada base de datos, a la relación coste/beneficio. El amplio abanico de posibilidades existentes en la actualidad (índices impresos, teledocumentación, disquetes, CD-ROM, Internet, disco compacto interactivo, vídeo digital interactivo) debería facilitar aún más este acceso a la información. Los avances en informática y los programas cada vez más potentes y de utilización más sencilla ponen en nuestras manos unos recursos inestimables que no nos podemos permitir el lujo de ignorar y que, utilizados de forma adecuada, deberían permitirnos disponer de la información que necesitamos en el momento en que la necesitamos.

APÉNDICE 1 BASES DE DATOS DE FARMACOLOGÍA DISPONIBLES EN CD-ROM

Se incluye una relación de algunas de las bases de datos de farmacología y áreas relacionadas disponibles actualmente en CD-ROM con algunas de sus características. La rápida evolución y los cambios constantes que tienen lugar en esta área hacen que este listado deba considerarse como informativo y orientativo y no como una relación completa de todos los productos que en un momento dado pueden hallarse en el mercado.

ADONIS. Recoge el texto completo de más de 425 revistas científicas en el campo de la biomedicina con reproducción facsímil de las páginas de los artículos. Contiene más de 180.000 artículos.

AMERICAN HEART ASSOCIATION (AHA) COMPACT LIBRARY. Reúne el texto completo de los artículos publicados en *Circulation*, *Circulation Research*, *Stroke*, *Hypertension* y *Arteriosclerosis and Thrombosis*.

ANNALS OF INTERNAL MEDICINE CD-ROM. Incluye los últimos cinco años de la revista (texto completo) y las referencias y resúmenes de la revista incluidos en MEDLINE desde 1966.

ANALYTICAL ABSTRACTS. Base de datos bibliográfica sobre química analítica con referencias de más de 1.000 revistas de todo el mundo desde 1987.

ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, de la *American Society for Microbiology*, sobre agentes antivirales y quimioterapia.

BANCO DE DATOS DEL CONSEJO GENERAL DE COLEGIOS DE FARMACÉUTICOS. Base de datos de medicamentos en España.

BIBLIOMED CITATIONS SERIES. Base de datos que contiene 400.000 citas y resúmenes de 500 revistas, cuyos últimos 5 años se hallan disponibles a través de MEDLINE, el texto completo de *The New England Journal of Medicine*, de *Morbidity and Mortality Weekly Report*, el *Year Book of Medicine*, el *Merck Manual* y el *Physicians' genRx*, y una base de datos que permite acceder a información sobre miles de fármacos.

BIOLOGICAL ABSTRACTS ON COMPACT DISC 1985-1988. Base de datos bibliográfica que indiza unas 1.000 publicaciones de más de 100 países.

BIOLOGICAL ABSTRACTS ON DISC (BA ON CD). Base de datos bibliográfica que incluye abstracts. Cubre los campos de la biología y biomedicina desde 1991.

BIOLOGICAL ABSTRACTS/RRM ON DISC (BA/RRM ON CD-ROM). Contiene referencias de biología y biomedicina publicadas en actas de congresos, libros y revistas desde 1989.

BIOTECHNOLOGY ABSTRACTS. Base de datos bibliográfica sobre investigación en biotecnología, que incluye trabajos de ingeniería genética, ingeniería bioquímica, fermentación, cultivo celular, etc., recogidos de más de 1.100 revistas científicas y patentes.

BIOTECHNOLOGY CITATION INDEX. Proporciona información sobre todas las áreas de la biotecnología: sus aplicaciones a la agricultura, medicina e industria; y áreas de investigación relacionadas, como biología molecular, genética y microbiología aplicada. Recoge 140 revistas completas y una selección de 7.000 revistas, más 60.000 registros anuales.

BRITISH MEDICAL JOURNAL CD-ROM. Los últimos años de la revista, con los textos completos de todos los artículos y editoriales. Incluye además las referencias y resúmenes de la revista aparecidos en MEDLINE desde 1966 hasta la actualidad.

BRITISH PHARMACOPOEIA AND BRITISH PHARMACOPOEIA (VETERINARY). Contiene el texto completo de la *British Pharmacopoeia*, la *British Pharmacopoeia (Veterinary)* y el *British Pharmacopoeia Addendum* (más de 2.000 monografías).

CA CHEMICAL ABSTRACTS ON CD. Base de datos bibliográfica que equivale a la versión impresa y *online* de CA. Su lanzamiento está previsto para 1996.

CA SURVEYOR. Incluye información de CA de 15 temas distintos (*New pharmacologically active compounds*, *Cancer therapeutic agents*, *Chromatography*, *Mass spectrometry and applications*, entre otros).

CANCERLIT. Base de datos bibliográfica del *US National Cancer Institute* sobre el tratamiento del cáncer y medicina preventiva. Contiene más de 335.000 citas.

CCIS (COMPUTERIZED CLINICAL INFORMATION SYSTEM). Conjunto de bases de datos de texto completo sobre fármacos y sustancias químicas, y sus interacciones. Incluye: toxicología, *Poisindex System* y *Tomes System*; riesgo en la reproducción, *Reprodisk System*; fármacos, *Drugdex System*, *Martindale: The Extra Pharmacopoeia*, *Interactive Drug Interactions* y *Kinetidex System*, y reacciones adversas y urgencias, *Emergindex System*.

CDINFO-DRUGS. Base de productos farmacéuticos de todo el mundo.

CD PLUS/MEDTEN. Base bibliográfica de bibliografía médica mundial.

CHEM-BANK. Contiene la descripción de sustancias químicas. Está compuesto por las bases de datos: RTECS (*Registry of Toxic Effects of Chemical Substances*) del *National Institute for Occupational Safety and Health* (NIOSH); OHMSTADS (*Oil and Hazardous Materials-Technical Assistance Data System*) de la *US Environmental Protection Agency* (EPA); CHRIS (*Chemical Hazard Response Information System*) del *US Department of Transportation (Coast Guard)*; HSDB (*Hazardous Substances Data Bank*) de la *National Library of Medicine*, e IRIS (*Integrated Risk Information System*) de la EPA.

CHEMINDEX PLUS. Base de nuevos productos farmacéuticos, con información sobre la empresa productora y su proceso de investigación.

CLINPSYC. Contiene unas 300.000 citas de revistas de la base de datos *PsycInfo* de la *American Psychological Association* sobre psicología clínica: neuropsicología, psicofarmacología, etc., desde 1980.

COMPUTERIZED CLINICAL INFORMATION SYSTEM (CCIS). Incluye diversas bases de datos interrelacionadas, entre ellas varias sobre farmacología y toxicología.

CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS (Bases de datos del CSIC). Incluye varias bases de datos del CSIC (ICYT, ISOC, IME, CIRBIC y DATRI), con más de 350.000 referencias de artículos publicados en unas 2.000 revistas científicas y técnicas españolas, y los fondos (libros y revistas) existentes en las bibliotecas del CSIC.

CURRENT CONTENTS CD-ROM VERSION-LIFE SCIENCES y CLINICAL MEDICINE. Base bibliográfica actualizada de unas 1.350 y 850 publicaciones, respectivamente, de todo el mundo.

DICTIONARY OF DRUGS ON CD-ROM. Base de datos de fármacos.

DOCUMED. Base de datos que contiene el *Swiss Compendium on CD-ROM*, con información sobre más de 4.000 fármacos, además de información sobre interacciones y efectos de los mismos.

DOSING & THERAPEUTICS TOOLS. Base de datos que forma parte del conjunto CCIS, con información

sobre normogramas, dosificación de medicamentos, listas de diagnóstico diferencial, etc.

DRUG DATA REPORT ON CD-ROM. Base de datos que combina información referencial, bibliográfica e imágenes sobre medicamentos, farmacología y patentes.

DRUG INFORMATION FULL-TEXT/DRUG INFORMATION SOURCE. Base de datos de texto íntegro de la *US American Society of Hospital Pharmacists*. Incluye más de 200.000 referencias sobre fármacos, sus contraindicaciones, toxicidad, dosis, etc. Incluye *AHFS Drug Information* y *Handbook on Injectable Drugs*.

DRUG LAUNCHES. Publicación mensual que cubre los nuevos medicamentos aparecidos en 64 países. Tiene más de 55.000 registros.

DRUGDEX SYSTEM. Base de datos que forma parte de CCIS con información de más de 750 monografías sobre fármacos y de 5.000 preparados en proceso de investigación aprobados por la FDA y de venta sin receta.

DRUG-REAX. Base de datos que forma parte del conjunto CCIS, con información relativa a los medicamentos: interacciones, eventos adversos, reacciones cruzadas, etc.

EPLC EC DOCUMENT DATABASE. Base de datos del *European Pharma Law Center*. Incluye legislación médica, farmacéutica y veterinaria de la Unión Europea.

EUROPHARM. Comprende las bases de datos: *Suisse des Médicaments* (Suiza), *Rote Liste* (Alemania), *Vidal* y *Vidal Drug Interactions* (Francia), *Martindale*, *The Extra Pharmacopoeia*, *Farmadisco* (Italia), *Vademécum Internacional* (España), *Simposium Terapeutico* (Portugal) y *PDR*.

EXCERPTA MEDICA CD. Colección de bases de datos bibliográficas sobre medicina, ciencia y farmacología que contiene cerca de 4.000.000 de registros desde 1982. Contienen resúmenes y citas bibliográficas de 4.500 revistas de 110 países desde 1980. Títulos disponibles: *Anesthesiology*; *Cardiology*; *Drugs & Pharmacology*; *Gastroenterology*; *Immunology & AIDS*; *Nephrology*; *Neurosciences*; *Obstetrics & Gynecology*; *Pathology*; *Pediatrics*; *Psychiatry*; *Radiology & Nuclear Medicine*; *Rehabilitation & Physical Medicine*.

EXCERPTA MEDICA LIBRARY SERVICE. Boletín de resúmenes procedente de *Excerpta Medica Abstract Journal*. Incluye los últimos 40 números de esta publicación.

FDA ON CD-ROM. Biblioteca que recoge información de regulaciones y normas sobre alimentación, medicamentos, aparatos e instrumentos médicos, cosméticos y productos biológicos. Incluye legislación, jurisprudencia, manuales, el índice de la publicación *Food, Drug and Cosmetic Law Journal* desde 1946 hasta la actualidad, bibliografía de los documentos de la FDA, información del Congreso, etc.

FULL TEXT ARCHIVES, 1986-1993. Base de datos de texto completo de los artículos publicados en *The New England Journal of Medicine*, *The Journal of the American Medical Association*, *Annals of Internal Medicine*, *The Lancet* y *British Medical Journal*.

HEALTH AND DRUG INFORMATION LIBRARY.

Base de datos de texto completo que proporciona información sobre enfermedades infantiles y de adultos, y sus tratamientos farmacológicos. Contiene cerca de 1.500 registros.

IDENTIDEX SYSTEM. Base de datos que forma parte del CCIS con un sistema de identificación de fármacos (pastillas, cápsulas) a partir de sus datos externos (forma, color, etc.).

IMAGES OF DOCUMENTATION ABSTRACTS ON CD-ROM. Base de datos que contiene el *Chemical Patents Index* (CPI) junto a todas las nuevas patentes en química, información sobre fármacos, farmacia, etc. El CD-ROM está diseñado para ser usado en conjunción con el *Derwent World Patents Index*.

INPHARMA. Base de datos de texto completo que indiza, reproduce y resume más de 2.000 revistas médicas y biomédicas, congresos e informes de empresa a nivel internacional. Recoge los últimos 5 años de *Inpharma Weekly*.

INTERNAL MEDICINE. Reúne el texto completo de un año de *The New England Journal of Medicine*, *The Journal of the American Medical Association*, *Annals of Internal Medicine*, *The Lancet* y *British Medical Journal*.

INTERNATIONAL PHARMACEUTICAL ABSTRACTS (IPA). Base de datos bibliográfica producida por la *American Society of Hospital Pharmacists*, en la que se indizan más de 750 revistas de ámbito internacional desde 1970.

IOWA DRUG INFORMATION SERVICE. Base de datos bibliográfica con información sobre fármacos y tratamientos procedentes de artículos de revistas médicas y farmacéuticas en lengua inglesa desde 1966. Contiene 350.000 registros.

THE JOURNAL OF THE AMERICAN MEDICAL ASSOCIATION CD-ROM. Incluye el texto completo de los artículos y editoriales de los últimos 5 años de la revista, además de las referencias y resúmenes de *JAMA* aparecidos en MEDLINE desde 1966.

KINETINDEX SYSTEM. Base de datos que forma parte del conjunto CCIS, con información para la evaluación y el tratamiento específico de pacientes con determinados fármacos.

LANCET. Base de datos de texto íntegro que equivale a la publicación impresa del mismo nombre desde 1986.

LILACS (LATIN AMERICAN AND CARIBBEAN HEALTH SCIENCES LITERATURE). Base de datos bibliográfica que contiene cerca de 100.000 referencias sobre literatura médica producida en Latinoamérica y el Caribe. Incluye las bases de datos PAHO y WHO.

LMS ALERT. Incluye información farmacológica de distintas áreas terapéuticas evaluada por expertos (I+D, ensayos clínicos y seguridad de medicamentos). Títulos disponibles: *Antibacterials*, *Antithrombotics*, *Antivirals*, *Arrhythmias*, *Cancer Chemotherapy*, *Diabetes*, *Heart Failure*, *Hyperlipidaemia*, *Hypertension*, *Immunotherapeutics*, *Ischaemic Heart Disease*, *Neuropsychotherapeutics*, *Obstructive Airways Disease*, *Peptic Ulcer Disease*, *PharmacoEconomics* y *Rheumatic Disease*.

MARTINDALE-THE EXTRA PHARMACOPOEIA ON THE COMPUTERISED CLINICAL INFORMATION SYSTEM. Base de texto completo que equivale a la obra *Martindale-The Extra Pharmacopoeia* con evaluaciones de medicamentos y datos sobre su uso y prescripción.

MAXX-MAXIMUM ACCESS TO DIAGNOSIS AND THERAPY. Biblioteca médica completa. Tiene utilidades de diagnóstico y tratamiento, con listados de fármacos y sus características.

MEDICOC CD-ROM. Base bibliográfica de 500 publicaciones francesas de medicina.

MEDLINE/COMPREHENSIVE MEDLINE. Base bibliográfica de la *National Library of Medicine* con unas 3.200 publicaciones listadas en los índices *Index Medicus*, *International Nursing Index* and *Index to Dental Literature*. Contiene el *Thesaurus MeSH (Medical Subject Headings)*. Disponible desde 1966.

MEYLER'S SIDE EFFECTS OF DRUGS (SEDBASE). Base de datos en la que se recoge texto completo de *Elsevier Science Publishers* sobre los efectos y reacciones de los fármacos. Equivale a las publicaciones *Meyler's Side Effects of Drugs* y *Side Effects of Drugs Annual*.

MOLECULAR STRUCTURES OF BIOLOGY. Instrumento de referencia para explorar estructuras moleculares: más de 500 estructuras moleculares y sus datos atómicos. Cinco programas complementarios analizan y muestran la información en forma de gráficos, imágenes, datos y textos.

NEUROSCIENCE CITATION INDEX. Proporciona información sobre las áreas relacionadas con la neurología, la psiquiatría y la psicología experimental. Indiza 7.000 publicaciones periódicas y se incrementa cada año con más de 50.000 referencias.

NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE. Texto completo del *The New England Journal of Medicine* desde 1986.

PATENTS INTERNATIONAL. Análisis y descripción de las últimas patentes farmacéuticas del mundo.

PATENTS PREVIEW + SPECIFICATIONS. Datos mensuales sobre nuevos fármacos tomados de las oficinas de patentes de Francia, Alemania, Japón, EE.UU. y Reino Unido.

PDR LIBRARY y PHYSICIAN'S DESK REFERENCE. Reúnen en un solo disco las bases de datos: *Physician's Desk Reference (PDR)*: información actualizada de la FDA con más de 2.800 fármacos de prescripción y 250 industrias farmacéuticas; *Nonprescription Drugs*: composición, indicaciones, dosificación, administración y preparación de los medicamentos más habituales; *PDR for Ophthalmology*: instrumentos, equipos y proveedores de productos farmacéuticos oftalmológicos, y *PDR's Drug Interactions and Side Effects Index*.

PHARMA PATENT SOURCE. Cada semana añade 550 imágenes digitalizadas de patentes oficiales de todo el mundo.

PHARMAPROJECTS PLUS CD-ROM. Incluye información sobre fármacos de unas 750 compañías, así como datos sobre I+D en 195 áreas terapéuticas (17.000 fármacos y 8.000 estructuras) y sobre más de 1.000 licencias disponibles.

THE PHARMACEUTICAL COMPANIES FACT FILE.

Analiza 750 compañías farmacéuticas clave de todo el mundo. Recoge tanto las compañías nacionales como multinacionales, públicas como privadas, de biotecnología y generales. También contempla los aspectos financieros y comerciales, y el desarrollo interno de cada compañía.

PHARMACEUTICAL NEWS INDEX. Información actual y retrospectiva relativa a la industria farmacéutica, sanitaria y áreas afines. Los datos proceden de 21 revistas estadounidenses, japonesas y europeas. Contiene información desde 1974.

POINDEX SYSTEM. Base de datos que forma parte del CCIS con información sobre 500.000 sustancias comerciales, industriales, farmacéuticas y botánicas.

REACTIONS DATABASE. Base de datos de texto con 22.000 referencias, que tratan sobre el efecto de los medicamentos: tolerancia a los nuevos fármacos, sobredosis, reacciones adversas, etc., extraídas de 2.000 revistas biomédicas y de congresos. Contiene los informes de *Reactions Weekly* desde 1983.

R & D FOCUS. Base de datos que contiene información sobre fármacos en desarrollo para la consecución de licencias en todo el mundo desde 1977 hasta la actualidad. Unos 350 componentes son añadidos cada mes, incluyendo la fase de desarrollo de cada fármaco.

REGISTRY OF MASS SPECTRAL DATA. Contiene unos 140.000 espectros de masas correspondientes a 120.000 compuestos. Utiliza software Benchtop/pbm que permite realizar búsquedas con datos obtenidos de un GC/MS (*Gas chromatography/Mass spectrometer*).

REGISTRY OF TOXIC EFFECTS OF CHEMICAL SUBSTANCES (RTECS). Base de datos que contiene información sobre los efectos tóxicos de aproximadamente 120.000 sustancias químicas. Cada entrada proporciona el número del *Chemical Abstracts Service* y el número de registro, sinónimos, la fórmula molecular y la toxicidad. Forma parte de la base de datos *Chem-bank*.

REPRODISK SYSTEM. Base de datos que forma parte del conjunto CCIS con información sobre el riesgo en la reproducción relacionada con fármacos, compuestos químicos y agentes físicos y del medio ambiente.

RINGDOC. Versión en CD-ROM de la publicación semanal *DDF Abstracts Journal*.

SCI (Science Citation Index) Compact Disc Edition. Contiene más de 3.000 publicaciones periódicas dentro del ámbito de la ciencia y la tecnología. Además de buscar por palabras del título de la revista o por el autor, se pueden hacer búsquedas por autor citado, obra citada o patente citada, lo que permite encontrar artículos relacionados (es decir, que comparan citas).

SEC: HEALTHCARE, PHARMACEUTICALS & BIOTECH. Base de datos de texto completo que contiene 650 registros con información sobre empresas del ámbito de la salud, farmacia y biotecnología: finanzas, investigación y desarrollo, fusiones, distribución, estrategias de mercado, nuevos productos y tecnologías, etc. Complementa a *CD-ROM SEC Online*.

TOXLINE. Base de datos bibliográfica con más de

1.000.000 de registros sobre toxicología de la *US National Library of Medicine*, que incluye la base de datos *Riskline* del *National Chemicals Inspectorate* de Suecia. Contiene referencias sobre reacciones y toxicidad de fármacos, contaminación y tratamiento del aire y del agua, contaminación de los alimentos, pesticidas y herbicidas, etc., desde 1981.

TOXLINE PLUS. Base de datos bibliográfica con 1.200.000 registros sobre sustancias químicas recogidas por la *US National Library of Medicine*, el *National Chemicals Inspectorate* de Suecia, el *Chemical Abstracts Service* (CAS), *BIOSIS e International Pharmaceutical Abstracts* (IPA). Contiene información desde 1985.

TRILOGY. Contiene tres bases de datos: *Drugs of the Future*, *Drug Data Report* y *Drug News & Perspectives*, con más de 12.000 páginas de información textual, 65.000 compuestos con su estructura química, 25.000 patentes y 45.000 referencias bibliográficas.

USP DI. Base de datos formada por las siguientes subbases: *US DI VOLUME I*, *Drug Information for the Health Care Professional*: información sobre la dosificación, prescripción y uso de los fármacos existentes en EE.UU. y Canadá, dirigida a profesionales de la salud y *US DI VOLUME II*, *Advice for the Patient*: proporciona el mismo tipo de información que la anterior, pero dirigida a los pacientes, con un lenguaje más sencillo.

VIDAL. Base de datos de texto completo que contiene la descripción de los medicamentos citados en el *Dictionnaire VIDAL*. Incluye la base de datos *VIDAL-Drug Interactions* con información sobre los medicamentos y sus efectos secundarios.

WORLD DRUG INDEX. Información completa de cerca de 42.000 fármacos actualmente en el mercado. Proporciona, además de la información estrictamente farmacológica, los nombres aprobados internacionalmente, sinónimos, nombres comerciales, códigos de preparación, etc.

WORLD DRUG MARKET MANUAL. Constituye una ayuda para entender el funcionamiento de los mercados farmacéuticos a nivel internacional. Se analiza el sistema sanitario y el nivel económico de 76 países, y se presenta la actividad comercial de más de 4.000 compañías de todo el mundo.

BIBLIOFILE LC-MARC. English. Base de datos bibliográfica que contiene los documentos en inglés introducidos en el catálogo de la *Library of Congress* de Washington desde 1974. Incluye libros, manuscritos, publicaciones periódicas, material audiovisual, etcétera.

BIBLIOFILE LC-MARC. Foreign. Incluye información bibliográfica sobre libros editados fuera de los EUA, basándose en el fondo documental de la *Library of Congress*.

BIBLIOGRAPHIE NATIONALE FRANÇAISE. Base de datos bibliográfica que recoge todos los libros publicados en Francia a partir de 1970 y las publicaciones de organismos internacionales (CEE/UE, UNESCO, OCDE, etc.) a partir de 1987.

BOOKFIND-CD. Base de datos bibliográfica que recoge los libros de ámbito anglosajón y que son de reciente aparición o están en curso de publicación en un período de 3 meses.

BOOKS IN PRINT PLUS. Base de datos bibliográfica que recoge todos los libros publicados o distribuidos en exclusiva en EE.UU. y que actualmente están a la venta.

BRITISH LIBRARY. GENERAL CATALOG OF PRINTED BOOKS TO 1975. Base de datos que contiene los registros de todos los libros publicados en todo el mundo antes de 1975, adquiridos y catalogados por la *British Library*.

BRITISH NATIONAL BIBLIOGRAPHY ON CD-ROM. CURRENT FILE 1986. Editado por la *British Library*, recoge la bibliografía nacional británica desde 1986, con actualizaciones trimestrales de 15.000 registros.

THE CHEMICAL ADVISOR. Base de datos de texto completo que recopila la regulación y recomendaciones vigentes internacionalmente de unos 9.700 productos químicos: límites de exposición en el trabajo, efectos en el embarazo, riesgo en el transporte, etc.

CHEMICAL HAZARD RESPONSE INFORMATION SYSTEM. Contiene información sobre 1.200 sustancias químicas que pueden ser utilizadas en accidentes por derramamientos, vertidos, etc. Forma parte de la base de datos *Chem-bank*.

DEUTSCHE BIBLIOGRAPHIE AKTUELL. Incluye más de 500.000 títulos de la bibliografía alemana (libros, tesis, publicaciones periódicas, etc.) desde 1986.

DIALOG ONDISC EI COMPENDEX PLUS. Base de datos bibliográfica de cobertura mundial sobre ciencia, tecnología e ingeniería, que indiza más de 4.500 revistas e informes gubernamentales y libros seleccionados. Cubre temas como ingeniería civil, energía, medioambiente, geología, bioingeniería, ingeniería eléctrica, electrónica e ingeniería de control; ingeniería química, minería, metales, ingeniería nuclear, informática, robótica, etc. Más de 1.000.000 de registros de actas de congresos. Desde 1988 hasta la actualidad.

DISSERTATION ABSTRACTS ONDISC. Contiene referencias bibliográficas, resúmenes de tesis doctorales y trabajos de investigación desde 1861, principalmente de EE.UU. y Canadá.

EINECS PLUS-CD (*European Inventory of Existing Commercial Chemical Substances*) da información so-

APÉNDICE 2

OTRAS BASES DE DATOS DE INTERÉS EN FARMACOLOGÍA DISPONIBLES EN CD-ROM

Se incluye, a modo de ejemplos, una relación de algunas bases de datos de otras áreas que pueden tener interés en farmacología. Hay, sin embargo, muchas otras bases de datos, sobre todo en medicina y sus especialidades, que pueden ser muy útiles, según el tema en el que se esté trabajando, y que no se han incluido en este listado.

bre más de 100.000 sustancias químicas comercializadas en Europa e información, en cinco idiomas, sobre el tratamiento que da la legislación europea a unas 1.000 sustancias peligrosas.

IBERLEX. Base de datos e índices en materia legislativa publicada por el Boletín Oficial del Estado desde 1968 hasta la actualidad.

ISBN. Base de datos bibliográfica que recoge todos los libros (más de 650.000) publicados en España desde 1965 a los cuales el Instituto Nacional del Libro Español ha dado el número ISBN.

KIRK-OTHMER ENCYCLOPEDIA OF CHEMICAL TECHNOLOGY. Versión en CD-ROM de la obra impresa con el mismo título (25 volúmenes). Cubre el campo de tecnología química, en las áreas de energía, salud, seguridad, nuevos materiales, ingeniería química, semiconductores y materiales electrónicos, manufactura y distribución de productos químicos en diversos campos.

LECELEX. Base de datos de legislación de las Comunidades Europeas. Incluye el BOE y *Euridoc*.

MEDICAL CATALOGUING COLLECTION. Contiene los registros sobre medicina del *OCLC Union Catalog* utilizados más frecuentemente. Incluye los registros de los centros integrados en este catálogo, entre ellos la *Library of Congress* y la *National Library of Medicine*.

MEDICAL REFERENCE ON RESEARCH. Directorio y datos de organizaciones de investigación médica de 130 países.

NURSING AND ALLIED HEALTH (CINAHL)-CD. Base de datos bibliográfica del *CINAHL Information System* con más de 140.000 referencias desde 1983. Equivale a la publicación *Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature*.

PASCAL. Base de datos bibliográfica multidisciplinaria, multilingüe. Cubre desde 1987 diversos campos de la ciencia, la tecnología y la medicina.

PDQ (PHYSICIAN DATA QUERY). Base de datos de texto íntegro producida por el US *National Cancer Institute*. Contiene: *Cancer Information File*, con el diagnóstico y tratamiento de aproximadamente 85 tipos de cáncer; *Protocol File*, con información de unos 1.000 tratamientos, y *Directory File*, con nombres y direcciones de más de 14.000 médicos y de 1.600 instituciones dedicadas al tratamiento del cáncer.

POLTOX (POLLUTION AND TOXICOLOGY DATABASE ON CD-ROM). Base de datos con información sobre sustancias químicas y salud ambiental con más de 1.200.000 citas. Está formada por tres CD-ROM: **Poltox I** contiene referencias de: *Toxline*, de la *National Library of Medicine*, *Food Science and Technology Abstracts*, del *International Food Information Service* y *Pollution Abstracts*, *Toxicology Abstracts*, *Ecology Abstracts*, *Health and Safety Science Abstracts* y una parte de *ASFA*. **Poltox II** incluye 70.000 referencias de 3.500 revistas sobre toxicología y contaminación de EMBASE. **Poltox III** contiene 100.000 referencias sobre toxicología, medio ambiente y agricultura de la base de datos *CAB Abstracts*.

PSYCLIT. Base de datos bibliográfica con resúmenes de artículos de más de 1.300 revistas de psicología desde 1974, producida por la *American Psychological Association*.

REBIUN (Red de Bibliotecas Universitarias). Contiene cerca de 300.000 registros de los fondos automatizados de las bibliotecas de la Universidad de Barcelona, la Universidad de Cantabria, la Universidad Politécnica de Cataluña y la Universidad Pompeu Fabra.

REFERENCE UPDATE. Publicación semanal con citaciones y resúmenes de 1.200 publicaciones biomédicas (versión en disquete de ordenador).

ULRICH'S PLUS. Incluye la referencia de más de 130.000 publicaciones periódicas, actuales o desaparecidas, de todo el mundo y de todas las temáticas.

APÉNDICE 3

ALGUNAS BASES DE DATOS DE FARMACOLOGÍA Y ÁREAS RELACIONADAS ACCESIBLES A TRAVÉS DE INTERNET

En este caso, se puede decir que prácticamente cada día se añaden nuevas bases de datos a Internet, por lo que la siguiente lista es, obviamente, sólo orientativa.

ADIS/Alerts
 ADIS/DrugNews
 BIOSIS Previews
 CA Search
 Computer Retrieval of Information on Scientific Projects
 CSA Neurosciences Abstracts
 Cumulative Index to Nursing and Allied Health
 Current Contents
 Dissertation Abstracts
 Dissertation Abstracts Online
 Drug Information Fulltext
 EMBASE
 EMBASE Drug Information
 General Science Abstracts
 General Science Index
 Health & Safety Science Abstracts
 International Pharmaceutical Abstracts (IPA)
 Iowa Drug Information Service
 IPA TOXLINE Subfile
 INSPEC
 Life Sciences Collection
 Medical and Pharmaceutical Biotechnology Abstracts
 Medline
 Medline Current
 Medline Express
 Pharmaceutical and Healthcare Industry News Database
 Pharmaceutical News Index (PNI)
 PharmaContacts
 Pharmaprojects
 Reference Update
 Scientific American Medicine
 SEDBASE
 Toxicology Abstracts
 Toxline

BIBLIOGRAFÍA

1. Guardiola E. Geography of medical publication. *Lancet* 1993; 341: 634.
2. Belmonte Serrano MA. Internet en la medicina del 2000. *Med Clin (Barc)* 1995; 104: 744-752.
3. Yamamoto M, Negi H, Tamura M, Kawai T, Yoda I, Kawasaki T et al. The development and practical use of information systems in the pharmaceutical industry. *Meth Inform Med* 1993; 32: 400-406.
4. Ferré de la Peña P, Cuesta Terán T, Rodríguez Pascual A. Fuentes de información de medicamentos disponibles en CD-ROM. *Inf Ter Sist Nac Salud* 1991; 15: 235-245.
5. Baiget T. Bases de datos de medicina accesibles por terminal. *Med Clin (Barc)* 1983; 81: 218-227.
6. Domínguez Senra MR. Información continuada semanal: Current Contents-on-Diskette. *Aten Primaria* 1993; 11: 314-318.
7. Baiget T. Acceso a las bases de datos internacionales de patentes. En: Las patentes como instrumento de información y de fomento del nivel investigador. Ciclo de Conferencias 1984. Barcelona, CEFI: Centro de Estudios para el Fomento de la Investigación, 1985; 43-58.
8. Guardiola E, García-Alzórriz JA. La búsqueda de bibliografía: bases de datos y teledocumentación. *Thekno* 1990; 115: 17-29.
9. López Piñero JM, Terrada ML. La teledocumentación en medicina, ¿hacia dónde va? *Med Clin (Barc)* 1993; 100 Supl 1: 42-44.
10. STN International. Patent information from online databases. Karlsruhe: Fiz Karlsruhe STN Service Center Europe, 1993.
11. Domínguez Belloso FJ, Durán Quintana JA, Bermudo Fernández L. Sistemas de recuperación de la información bibliográfica en farmacología. *Farm Clin* 1992; 10: 64-71.
12. Guardiola E, Manaut F. El CD-ROM en la recuperación de la información: un nuevo medio para un mismo fin. *Med Clin (Barc)* 1990; 94: 666-671.
13. Saxe H. Optical product review. *Excerpta Medica CD: drugs and pharmacology*. CD-ROM Librarian 1991; 6: 37-39.
14. Desai BH, Bawden D. Competitor intelligence in the pharmaceutical industry; the role of the information professional. *J Inform Sci* 1993; 19: 327-338.
15. Walker S. Commercial and non-commercial data bases available for the pharmaceutical physician. En: Ruiz Ferrán J, Lahuerta dal Rè J, Lardinois R, editores. *Communication in pharmaceutical medicine: a challenge for 1992*. Barcelona: Prous Science Publishers, 1991; 309-312.
16. Fischer JM. Drug information systems. *Drugs Today* 1985; 21: 97-105.
17. Thompson LL, editor. Symposium: «Organizing Internet resources». *Bull Med Libr Assoc* 1995; 83: 209-237.
18. Kassirer JP, Angell M. The Internet and the Journal. *N Engl J Med* 1995; 332: 1.709-1.710.
19. Delamothe T. BMJ on the Internet. *BMJ* 1995; 310: 1.343-1.344.
20. Coiera E. Medical informatics. *BMJ* 1995; 310: 1.381-1.387.
21. Meléndez V, Baiget T. Internet. *Rev Esp Doc Cient* 1995; 18: 98-104.
22. Belmonte Serrano MA. La Internet en la práctica y la investigación reumatológicas. *Rev Esp Reumatol* 1995; 22: 325-332.
23. Cornella A. Del online a Internet. *IWE Information World en Español* 1995; 39: 17.
24. Kassirer JP. Journals in bits and bytes. *Electronic medical journals*. *N Engl J Med* 1992; 326: 195-197.
25. Huth EJ. Online Journal of Clinical Trials. *N Engl J Med* 1992; 326: 1.227.
26. LaPorte RE, Marler E, Akazawa S, Sauer F, Gamboa C, Shenton C et al. The death of biomedical journals. *BMJ* 1995; 310: 1.387-1.390.
27. Geilert GA. The death of biomedical journals. *Electronic journals supplement their paper cousins*. *BMJ* 1995; 311: 507.
28. Cowie J. The death of biomedical journals. *Journals are not yet obsolete*. *BMJ* 1995; 311: 507-508.
29. Real Academia Española. *Diccionario de la Lengua Española* (21.ª ed.). Madrid: Espasa-Calpe, 1992; 1.103.

DISCUSIÓN

- F. GARCÍA ALONSO: Cuando una revista anuncia su acceso a través de Internet, ¿significa que se puede consultar gratuitamente todo el contenido de la revista, o únicamente el índice?
- E. GUARDIOLA: En la presente reunión hay gente más experta que podría contestar con exactitud a esta pregunta. Lo que puedo adelantar es que, generalmente, se accede de forma gratuita al índice de la revista y, en algunos casos, a un pequeño resumen de los artículos.
- L.A. GARCÍA RODRÍGUEZ: Concretamente para el caso del *British Medical Journal*, además del resumen, se puede consultar gratuitamente el documento completo de algunos editoriales o artículos seleccionados. Esta revista ofrece dicha información vía Internet justo un día antes de la publicación del número correspondiente.
- J. QUINTANA: Quisiera hacer una pregunta sobre el nivel de actualización de la información de

las revistas en CD-ROM. ¿Los CD-ROM incluyen un período limitado de ediciones de dichas revistas, o bien recogen completamente todas las publicaciones aparecidas hasta la actualidad?

E. GUARDIOLA: Depende de cada revista. Las hay que editan únicamente un CD-ROM al final del año con toda la información publicada, por lo que se produce un evidente desfase temporal. En el caso de *Adonis* la actualización es semanal aunque, evidentemente, en cada uno de los discos no se incluyen las más de 650 revistas que recoge dicha base de datos. En este caso se dispone de la misma información que recibiría el usuario por correo estando suscrito a las diferentes revistas. Semanalmente se reciben los discos ópticos con la información perfectamente actualizada. A través del ordenador se accede al artículo original e incluso es posible su impresión. En este caso se registra el número de copias realizadas de cada artículo, de las que es necesario abonar los correspondientes derechos de impresión.

J. PROUS: Querría insistir en un tema al cual creo no se le concede la suficiente importancia. Teniendo en cuenta la cantidad de información de la que se puede disponer, sobre todo con la utilización masiva de Internet, sería preferencial insistir en la importancia de la calidad de la información. A toda esta cantidad ingente de información deberíamos exigirle un mínimo de calidad. La calidad frente a cantidad permitiría reducir esta irracionalidad a la que se ha hecho referencia en la presentación anterior.

E. GUARDIOLA: El problema de la calidad se plantea principalmente a raíz del uso actual de Internet. En principio, cualquier persona o entidad puede enviar información a través de Internet a cualquier parte del mundo sin que ésta haya sido forzosamente sometida a un control de calidad. Este problema posiblemente sea menos evidente entre las bases de datos disponibles también en CD-ROM, donde se entiende que existe un mínimo de calidad. Por ello, y en el caso de Internet, se debería ser más prudente a la hora de emplear datos obtenidos por este sistema de comunicación, debido a la insuficiente evidencia de que éstos hayan sido sometidos a un adecuado proceso de *peer-review*. Por lo tanto, coincido con usted en que la calidad de la información puede ser un problema, a menos que se trate de bases de datos de calidad contrastada.

J. GÉRVAS: Estoy en contra del mito de la información porque creo que gran parte de lo que

se publica es basura. Pero me resulta indiferente, dado que las bases de datos me ayudan muy poco en mi trabajo. Un artículo de hace cuatro o cinco años publicado en *Science* sobre el *Science Citation Index* demostraba que aproximadamente un 60% de lo que se publica nunca es citado. Y eso está directamente relacionado con la calidad, que puede ser valorada por criterios subjetivos u objetivos. Los primeros serían la opinión de expertos, responsables en decidir si un artículo va a ser, o no, un clásico. Los criterios objetivos pueden aplicarse *a posteriori* o en tiempo real. *A posteriori* sería el número de citas que recibe, que aunque se podría discutir sobre este tema, de entrada un artículo bueno será referenciado en más ocasiones. Otro tipo de criterios objetivos podría considerar el número de referencias que incluye un artículo, la institución de la que procede, su integración en una línea de trabajo de un grupo de investigación, etc. Por lo tanto, existen criterios para discernir y cribar toda esa información de la que se dispone. Por último, querría plantear la diferenciación entre búsqueda y alerta bibliográfica. La búsqueda es retrospectiva y la alerta supone una actualización de lo último que se ha publicado sobre un tema concreto. En mi opinión un trabajo científico debería fundamentarse en una combinación de alerta permanente y búsqueda retrospectiva.

E. GUARDIOLA: Empezando por el final, evidentemente todo trabajo debería sustentarse en una combinación de alerta y búsqueda. No podemos basarnos únicamente en las búsquedas retrospectivas debido al desfase que existe entre lo que se publica y el momento en que aparece en las bases de datos, que a veces puede ser superior a un año. Por otro lado, es preciso seguir un sistema de alerta bibliográfica que permita estar al día en el tema en que se está trabajando. La discusión sobre cómo valorar la calidad de los trabajos requeriría una reunión específica dedicada a este tema. No conozco ningún método que sea totalmente efectivo para valorar si un trabajo es bueno o no. Sobre el empleo del número de citas, convendría comentar que hay trabajos que han sido muy malos y, por este motivo, fueron muy citados. Un autor decía que una opción para ser citado es conseguir publicar un trabajo de muy mala calidad. Con referencia al factor de impacto de la revista en la que se publica un artículo, convendría matizar que existen revistas muy buenas que a veces pu-

blican trabajos menos relevantes y otras, quizá con un factor de impacto menor, que publican artículos muy útiles para determinadas áreas. Sobre otro de los criterios objetivos comentados, en una misma institución puede haber investigadores muy buenos y otros de menor calidad científica. Si bien todos pueden ser discutibles, uno de los criterios más

fiables sería el juicio, formado con la propia experiencia a través de los años, del técnico o especialista en una área. En este sentido, se han publicado trabajos por parte de la *Mc Master University* en los que se comenta cómo valorar un artículo científico. Creo que se trata de un tema apasionante que será motivo de discusión durante mucho tiempo.

Métodos de búsqueda bibliográfica

C. Espelt

Escola Universitària J. Rubió i Balaguer de Biblioteconomia i Documentació. Barcelona.

Introducción

A modo de introducción se presenta la influencia de los avances de las comunicaciones informáticas y la aparición de los soportes ópticos en las búsquedas realizadas por usuarios finales. Se describen a continuación las etapas que comprende la búsqueda desde que surge una necesidad de información hasta la transformación en una estrategia, para más adelante pasar al análisis de los distintos elementos que intervienen en los procesos de recuperación de la información: la estructura de la base de datos, el lenguaje usado en la búsqueda y las posibilidades del *logical* de recuperación.

La información electrónica. Avances en la última década

Antes de presentar las etapas que intervienen en la búsqueda de información, creemos de utilidad ofrecer una breve panorámica de la situación actual, con el objetivo de apuntar los factores que condicionan al intermediario y al usuario final ante una búsqueda.

Dejando a un lado el crecimiento exponencial de la información científica, en los últimos 10 años los avances en el área de las telecomunicaciones y de los nuevos soportes electrónicos han modificado sustancialmente los procesos de búsqueda bibliográfica.

El uso generalizado del soporte óptico, y especialmente del CD-ROM, presentado comercialmente en la Feria del Libro de Frankfurt de 1985, es uno de los factores esenciales del cambio. Actualmente el mercado de la información científica electrónica se reparte entre los productos en CD-ROM, 30 novedades en el último semestre de 1994, y las bases de datos en línea, 44 en el mismo período¹. En el contexto temático que nos afecta citaremos tres tipologías: monografías de referencia (*The Particle Atlas Electronic Edition* publicado por MicroDataware), publicaciones periódicas en texto com-

pleto (*FDA on CD-ROM* de la Food and Drug Administration, *Drugs of the Future on CD-ROM* de Prous) y las clásicas bases de datos bibliográficas (*BiblioMed Professional Series* de National Library of Medicine o *Excerpta Medica CD-Drugs and Pharmacology* de Elsevier Science Publishers).

El CD-ROM ha supuesto la familiarización del usuario final con el soporte electrónico en la visualización de la información y de técnicas de búsqueda. Una vez realizada la suscripción a un producto determinado en CD-ROM, el factor tiempo y el número de búsquedas realizadas no implican coste alguno; de esta forma, el usuario final dispone de un eficaz instrumento de aprendizaje de búsqueda.

El avance de las telecomunicaciones y, más concretamente, el acceso a Internet, ha tenido también importantes consecuencias que intentamos resumir a continuación:

Cantidad y variedad de información accesible

Las fuentes de información disponibles por vía telemática incluyen actualmente una gran variedad de recursos de información como catálogos de bibliotecas, publicaciones electrónicas en texto completo, información informal disponible en listas de distribución, etc., al lado de las bases de datos bibliográficas, numéricas y directorios distribuidas por *hosts* comerciales.

Ampliación de los recursos de información desde la propia estación de trabajo

Las redes locales de ordenadores personales permiten instalar el programa de comunicaciones en el servidor, acercando y ampliando las posibilidades de uso de recursos externos al usuario, sin necesidad de desplazarse.

Incorporación de otras funcionalidades

Un claro ejemplo de ello es la ampliación de las posibilidades de petición y recepción de documentos incluyendo los gráficos correspondientes, usando *file transfer protocol* para importarlos a través de Internet.

Ahorro de costes de telecomunicaciones

Desde el enfoque de esta comunicación, la mayor ventaja del acceso por vía Internet es la posibilidad de crear sistemas que permitan el acceso a través de una única *interfaz* a todo tipo de recursos informativos de interés para profesionales de un área específica. Los *logicales* de acceso temático a *World Wide Web* son instrumentos válidos, aunque su rendimiento es muy bajo en búsquedas concretas².

Pero se advierten también consecuencias negativas, que habrán de conllevar modificaciones del sistema actual. Martha Williams³ ofrece una lista de 20 limitaciones, que agruparemos en: falta de control (probablemente de seguridad, propiedad intelectual, privacidad); falta de coherencia (cambios frecuentes, deficiencias de gestión, coexistencia de recursos de diferente nivel de calidad), y desconocimiento de los recursos disponibles y del tipo de indexación aplicada.

Si consideramos la información como un recurso estratégico coincidiremos en afirmar que más información no equivale a mejor información, y los cambios que estamos viviendo nos hacen avanzar rápidamente por la vía de la cantidad pero, siendo optimistas, sólo muy lentamente en la de la calidad.

Etapas previas a la búsqueda

El elemento que origina una búsqueda es siempre una necesidad de información; en el momento en que se decide satisfacerla se expresa y se transforma así en una demanda.

Antes de llegar al planteamiento de los argumentos de búsqueda, se requiere un análisis de la demanda y la selección de los recursos que utilizaremos para satisfacerla. La estrategia deberá tener en cuenta el análisis previo y las características específicas de los recursos seleccionados.

Aunque cuando al referirse a técnicas de búsqueda se suelen obviar estas fases previas, de ellas dependen en gran medida los resultados que obtendremos. La coincidencia entre necesidad de información y demanda no es nunca

exacta; en el caso de actuar un intermediario, para el usuario final es difícil expresar todos los matices de la necesidad; cuando es el mismo usuario quien realiza la búsqueda da por sentado que sabe muy bien lo que busca y, al no tener necesidad de expresarlo, confía en su capacidad de valorar los resultados sin tener bien presentes los objetivos de la búsqueda.

El análisis de la demanda comprende la delimitación del contexto y la delimitación conceptual. La delimitación del contexto ayuda a detectar el nivel de dificultad de la búsqueda y a seleccionar los recursos a utilizar. Se deberá tener en cuenta el volumen de información existente sobre el tema, el número aproximado de registros que el usuario considera adecuado para el tiempo que dispone, y la especificidad de los conceptos que incluye la demanda, todo ello estrechamente vinculado al nivel de exhaustividad requerido. Los aspectos formales, como la lengua, el período cronológico que interesa abarcar y el tipo de documento completan la *delimitación del contexto*.

La delimitación conceptual consiste en la identificación de los elementos conceptuales independientes que constituyen la demanda y el tipo de relación que se establece entre ellos.

Partiendo de un buen análisis conceptual y formal se dispone de la información necesaria para la selección de la fuente de información adecuada a las necesidades. En la selección, aparte de los factores de contenido (área de especialización, cobertura geográfica, tipos de documentos o actualización), intervienen también factores externos como el coste, la accesibilidad y el grado de familiarización. Algunas búsquedas de patentes pueden realizarse en *CA Search*, cuyo precio de conexión por minuto y por registro visualizado es menos elevado que las tarifas de *Derwent World Patents Index*.

En el caso de las bases de datos en línea, algunos distribuidores ofrecen instrumentos que facilitan la selección. *DIALOG* permite a través de *Dialindex* probar una determinada estrategia en un grupo muy amplio de bases de datos, para identificar las que contienen más información.

También existe la posibilidad de realizar búsquedas en un conjunto de bases de datos e identificar los registros duplicados antes de visualizar los resultados.

La estrategia de búsqueda

Los tres elementos a tener en cuenta en la preparación de una estrategia son la estructu-

ra de la base de datos, el lenguaje que utiliza y las posibilidades del *logical* de recuperación.

Estructura de la información

Las bases de datos están formadas por registros que, a su vez, están divididos en campos. Cada uno contiene un elemento de información en el registro. La fragmentación en campos permite la creación de índices y la posterior recuperación de los registros a partir de los elementos de la estrategia de búsqueda. Algunos campos no se indizan debido a que la información que contienen no es previsible que sea útil como elemento de recuperación (p. ej., la paginación). La indización de los campos puede ser por bloques de campo completo, palabra a palabra (excluyendo las palabras vacías) y por frase o secuencia de palabras.

Cuando introducimos un argumento de búsqueda sin ningún tipo de prefijo ni sufijo el ordenador lo busca en una serie de campos, unos indizados por palabras y otros por frases, que expresan contenido (título, descriptores, identificadores y resumen). Los campos indizados por bloques no presentan tal flexibilidad para la recuperación ya que sólo son recuperables por la primera parte del contenido del campo.

La preparación de una estrategia debe tener en cuenta qué campos son los idóneos para cada concepto y las características de indización de los campos elegidos.

Lenguajes

El uso del lenguaje natural (o libre) para la recuperación en bases de datos bibliográficas y de texto completo es prácticamente obligado en todo tipo de búsquedas. La principal ventaja que ofrece es la comunicación directa entre el autor del documento y el usuario, y su uso es esencial para conceptos muy específicos o novedosos. Las búsquedas en lenguaje natural requieren la inclusión de un número elevado de términos para cada concepto, debido a la abundancia de sinónimos y términos de diferente nivel jerárquico en la comunicación científica.

Algunas bases de datos disponen de ayudas que permiten recuperar singular y plural, nombres completos y abreviaturas o siglas, independientemente de la forma empleada por el usuario.

La ambigüedad del lenguaje natural provoca ruido (recuperación de documentos que no son adecuados) y silencio (no se recuperan documentos que interesarían). Para compensar fa-

llos de ruido, especialmente en bases de datos de texto completo, se han introducido menús diseñados para facilitar la búsqueda como el sistema Target en Dialog, que selecciona los 50 registros con un porcentaje más alto de ocurrencia de los términos de la búsqueda⁴.

Pero la forma tradicional de atenuar los fallos de recuperación consiste en utilizar lenguajes artificiales que pretenden ser unívocos, asignando una única forma a cada concepto. Se pueden diferenciar dos tipos básicos: los sistemas de codificación sin estructura y los lenguajes controlados.

Los primeros se usan para representar conceptos geográficos, nombres de empresas, tipo de documento, etc. (un claro referente sería el número de registro de *Chemical Abstracts*). La mayoría de bases de datos incluyen más de un campo destinado a este tipo de códigos.

Los lenguajes controlados representan conceptos temáticos estructurados de forma jerárquica o facetada. El uso de descriptores y códigos de clasificación permite aumentar la recuperación utilizando un único término y, por otra parte, seleccionar únicamente el contexto temático que es pertinente. Su estructuración ayuda al usuario a identificar los términos que debe incluir la estrategia para recuperar los conceptos en el grado de especificidad y enfoque requeridos. En este sentido, la utilidad de los lenguajes controlados depende de su calidad. Las bases de datos científicas y técnicas tienen una gran tradición en la elaboración de sistemas de indización y clasificación de calidad adaptados a sus necesidades.

La estrategia recomendada consiste en determinar el nivel de generalidad de cada concepto y aplicar el tipo de lenguaje más apropiado en cada caso: códigos de clasificación para los más generales (disciplina, enfoque o tratamiento), descriptores para la mayoría de conceptos, y lenguaje libre para los que no están representados en lenguaje controlado por su gran especificidad o reciente introducción.

Logical de recuperación

Los dos elementos anteriores son propios de cada base de datos, mientras que el *logical* de recuperación es independiente de éstas. A una misma base de datos se le aplican distintos *logicales* según el distribuidor o su presentación en CD-ROM. El instrumento de diálogo del usuario con el almacén de datos es el *logical* de recuperación, que ofrece un conjunto de instrucciones para la interrogación.

La dificultad principal de una búsqueda no radica en la correcta utilización de las instrucciones del lenguaje de recuperación, sino en seleccionar la fuente de información adecuada según el tipo de información que contiene y las posibilidades de búsqueda que ofrece su estructura, y las características de los lenguajes controlados que aplica.

Las principales funciones de búsqueda del *lógica!* son la truncación, los operadores booleanos y los operadores de proximidad. La truncación nos permite recuperar palabras que comparten una misma secuencia de caracteres, variaciones singular/plural, formas verbales o adjetivas, una misma raíz sin tener en cuenta prefijos o sufijos, etc. Amplía la recuperación y su aplicación resulta imprescindible en el caso de lenguaje libre.

Los operadores booleanos continúan siendo el método de recuperación más utilizado en la recuperación de la información. Los resultados de una búsqueda dependen en gran medida de la correcta definición de las relaciones lógicas entre los conceptos que intervienen en la demanda, y estas relaciones se representan mediante las operaciones de adición, intersección y negación.

El principal inconveniente de este tipo de operaciones es la falta de flexibilidad. La lógica booleana no acepta la aproximación y, por ello, es difícil definir estrategias booleanas para recuperar un determinado número de documentos. A menudo con la adición de varios términos para cada concepto se consiguen resultados parciales prometedores, pero al realizar la intersección entre los conjuntos iniciales el resultado final puede ser de 0 documentos. En este sentido, es especialmente peligroso utilizar el operador de negación, ya que se pueden eliminar registros pertinentes que incluyan el término en cuestión.

Los operadores de proximidad son conectores que especifican la distancia entre las palabras del argumento de búsqueda, por tanto, implican un nivel superior de restricción respecto al operador de intersección. Los términos deben figurar en el mismo registro o campo pero, además, se añade la condición de que aparezcan a una determinada distancia. Los operadores de proximidad se aplican en la recuperación a partir de campos de texto indizados por palabras, como título, resumen o texto completo.

Dentro de los procedimientos de selección los *lógicos* de recuperación permiten otras funciones de gran utilidad como los límites por año de publicación, lengua original del documento,

etc., o la posibilidad de guardar códigos o términos obtenidos mediante la consulta de diccionarios para utilizarlos como elementos de búsqueda en otras bases de datos.

Visualización de índices y resultados

Por el momento, la información electrónica resulta menos transparente para el usuario que la información impresa. Es más fácil hacerse una idea de una biblioteca dando un paseo entre las estanterías que sentándose frente a un terminal, y todos habremos encontrado alguna vez una referencia interesante simplemente hojeando una revista de *abstracts*, o incluso mientras buscábamos otra cosa. Con las aplicaciones de hipertexto se están ampliando las posibilidades de navegar sin las limitaciones de la ordenación física, pero los resultados no permiten todavía obtener visiones de conjunto.

En esta línea, los *lógicos* ofrecen la posibilidad de visualizar los diversos índices de la base de datos. Esta función es muy útil en el caso de los campos indizados por unidad para comprobar antes de la selección de las formas que debemos introducir. Un ejemplo de ello es la búsqueda por autores, ya que debido a la falta de normalización pueden figurar en el índice bajo más de una forma. Las bases de datos que aplican lenguajes controlados permiten generalmente la consulta del tesoro en soporte electrónico, con la ventaja adicional de una permanente actualización y de poder valorar la inclusión de un descriptor según el número de documentos que recuperará.

La visualización del conjunto final tiene como función principal la evaluación de los resultados obtenidos, para determinar si es necesario modificar la estrategia y volver a ejecutar la búsqueda. Existen una gran variedad de formatos disponibles y, en general, el usuario puede definir su propio formato. El formato de visualización del contexto en el que aparecen los términos del argumento de búsqueda es muy útil para localizar truncaciones demasiado amplias, operadores de proximidad poco restrictivos, etc.

Sin embargo, los usuarios finales, influenciados por sus necesidades, tienden a leer detenidamente los textos recuperados y valorar directamente el contenido de los registros en sí mismos, sin plantearse si responden a la ecuación de búsqueda planteada. El usuario final no está preparado para detectar los fallos de la estrategia o juzgar si el sistema de recuperación actúa de forma correcta. Los estudios sobre búsquedas realizadas por usuarios finales coin-

ciden en señalar la aceptación de resultados muy mediocres como buenos. Cuanto mayor es el desconocimiento de un producto, las expectativas son menores y la satisfacción más alta⁶.

Tendencias de futuro

Coincidiendo con el incremento de productos dirigidos al usuario final se ha facilitado la búsqueda en el lenguaje de interrogación con el uso de menús para usuarios ocasionales, o con las pasarelas (*gateways*) que permiten usar un único lenguaje de interrogación para acceder a varios distribuidores, ofreciendo distintos niveles según la experiencia del usuario⁶.

Siguiendo esta línea sólo se trabaja en uno de los tres elementos básicos de la recuperación de la información, no se tienen en cuenta ni la estructura ni el lenguaje propio de cada base de datos.

La tendencia lógica y necesaria es que las *interfaces* consideren también estos elementos y un único *logical* reconozca los distintos formatos y haga de enlace con los lenguajes controlados que los productores utilizan en sus bases de datos. Un ejemplo de este planteamiento limitado a la base de datos *Medline* es la *interfaz* CANSEARCH desarrollada como ayuda en las búsquedas de terapia del cáncer. Está basada en una pantalla táctil que proporciona un menú para expresar el tema de la búsqueda con una combinación de cuatro facetas: a) localización del cáncer (órgano, tipo de tejido, etc.); b) tipo de terapia; c) detalles del paciente, y d) conceptos variados.

Las dos primeras se subdividen en varios niveles jerárquicos a través de menús sucesivos. Cuando se llega al nivel específico deseado, el sistema proporciona los términos del *Medical Subject Headings* que corresponden a los términos introducidos por el usuario. Si el usuario entra más de un término por faceta, el sistema usa el operador OR, y entre facetas distintas

aplica el operador AND. Este mismo instrumento se ha aplicado también a la base de datos completa, partiendo de las 15 categorías de la clasificación de *Medline* y desarrollando niveles jerárquicos a partir de este punto.

La situación actual está caracterizada por la coexistencia de diferentes ciclos desde que se origina la información hasta su uso final, las clásicas figuras del autor, editor, productor, distribuidor, intermediario y usuario final ya no mantienen su independencia. Alan Gilchrist en su intervención en las *V Jornades Catalanes de Documentació* y sobre la calidad en la recuperación de la información, contrapuso esta situación a la rigidez de las normas que controlan los procesos que intervienen en la industria farmacéutica⁷. El objetivo en este camino hacia la calidad es la simplificación sin olvidar los recursos que ayudan a mejorar el rendimiento de las fuentes de información.

BIBLIOGRAFÍA

1. Williams ME, Smith LC. New database products. Science, technology, and medicine (Issue 6). Online & CD-ROM Review 1995; 19: 211-218.
2. Winship IR. World Wide Web searching tools: an evaluation. *Vine* 1995; 99: 49-54.
3. Williams ME. The Internet: implications for the information industry and database providers. Online & CD-ROM Review 1994; 18: 149-156.
4. Dialog Information Services. Target on Dialog. «How-to» guide. Palo Alto, CA: Dialog, 1993.
5. Meadow CT, Marchionini G. Speculations on the measurement and use of user characteristics in information retrieval experimentation. *Can J Inf Libr Sci* 1994; 19: 1-22.
6. Hartley RJ, Keen EM, Large JA, Tedd LA. Online searching: principles and practice. Londres: Bowker-Saur, 1990.
7. Gilchrist A. Who is responsible for information quality in the information society? En: *V Jornades Catalanes de Documentació*, 1995 Oct 25-27. Barcelona: Les Jornades, 1995; 19-32.

DISCUSIÓN

M. PORTA: Anteriormente se ha comentado —a mi juicio con acierto— que en la actualidad accedemos mejor a la información, pero que quizá no se ha producido un aumento proporcional en la calidad de la misma. Los investigadores nos quejamos de la falta de tiempo pues, a pesar de la aparición de estrategias e instrumentos mejores de búsqueda bibliográfica, al final nada puede sustituir al estu-

dio y al análisis «artesanal». Uno de los instrumentos más importantes para cualquier artesano de la investigación es leer, y precisamente de lo que no hay mucho tiempo es de leer. Esto plantea entonces la cuestión de los usos que realmente hacemos de los nuevos instrumentos bibliográficos y bibliométricos. Como no se lee, o como lo que se lee no siempre se entiende, existe la tendencia a emplear

números como sustitutos del pensar. Pero estos números, que resumen un supuesto *impacto* de alguien, no solventan el problema de un tribunal de evaluación, de cómo valorar la producción de una institución, un departamento o un científico. El problema es de difícil solución, dado que nadie puede ofrecernos un año con un mes más para leer lo que las nuevas técnicas nos permiten encontrar. Quisiera llamar también la atención sobre la costumbre de construir mitos, como el del *Institute for Scientific Information* (ISI, Inc.), que estos días está terminando de elaborar sus páginas en el *World Wide Web* y en las que, entre otros productos, presenta el ranking de los *top cited scientists*, los *hottest papers* en distintas especialidades, etc. En una de esas listas más actuales el autor que ocupa el primer lugar es Robert Gallo, por ejemplo. ISI procesa aproximadamente 12 millones de citas al año y, aunque creo que nadie ha evaluado a fondo la metodología que utiliza, es obvio para cualquiera que conozca una determinada especialidad que su base de datos contiene múltiples errores. Nunca han explicitado, por ejemplo, cómo escogen las revistas fuente o *source*. Quisiera pues propugnar la necesidad de una valoración («desde el interior» de las disciplinas) de las metodologías y criterios que aplica el ISI «desde el exterior». Aunque de una manera global se puede considerar que la labor de dicha empresa es positiva, y que intervenciones como la de Espelt y la de Guardiola son de gran interés, todavía no logro saber exactamente cómo vamos a hacer frente al enorme reto que representa esta explosión de información, a veces de calidad indefinida.

C. ESPELT: Evidentemente el reto de la calidad es un reto importante y con una orientación diferente si se considera desde el punto de vista del usuario final o desde la óptica de los que actuamos de puente entre los recursos y la manera de ponerlos a disposición de este usuario. Aunque la reflexión que ha planteado sobre la necesidad de leer los artículos y el problema del tiempo puede ser muy útil, cada uno debe elegir sus prioridades y su forma de trabajar, lo que condicionará el nivel de calidad de sus estudios. Desde el mundo bibliotecario y documental siempre se ha tenido muy claro que ISI era un hecho aparte.

Se trata de una institución que en su momento aportó unos avances muy importantes y, autores como Garfield, son citados ahora prácticamente como referencia histórica. Hoy día el avance de la bibliometría se dirige en otra dirección y hacia otros aspectos de la valoración de la información. Este instrumento tiene aplicaciones muy específicas y en general puede ser útil en la actualidad de forma conjunta con otras bases de datos. Además de las limitaciones del ISI sobre la selección de las fuentes, existen problemas derivados de la compleja estructuración de sus bases de datos. El tema de la calidad es muy importante pero de difícil solución. Nuestro objetivo es disponer de la información que satisfaga las necesidades del usuario y esta satisfacción tiene un número concreto. Aun en el supuesto de disponer de más tiempo para leer, es preciso seleccionar un número determinado de referencias, que no siempre serán exactamente las mejores. A veces, un artículo de mala calidad puede ser aprovechable en ciertos aspectos para una determinada investigación.

S. ERILL: Entre los interrogadores de *Medline* existentes, me ha llamado la atención alguna de las ventajas de CD-Plus que se aproximaría a los sistemas que usted ha comentado. Por ejemplo, con la opción *focus* se seleccionan automáticamente un determinado número de publicaciones, posiblemente aquellas donde la palabra buscada aparece en el resumen en más de una ocasión. También automáticamente, con la opción *contexto* se obtienen una serie de palabras, que sin relación alfabética con la expresión original, pueden ser útiles por aproximarse al tema seleccionado. En mi opinión se trata de alternativas extraordinariamente útiles.

C. ESPELT: *Focus* es un sistema que trabaja aprovechando las ventajas que ofrece el lenguaje controlado. La vertiente *contexto* es un instrumento que se está utilizando desde hace ya casi 10 años y que permite orientar al usuario. Ofrece la posibilidad de hallar los términos que aparecen más a menudo juntamente con la palabra que previamente se había seleccionado. Aunque siempre se debe identificar la relación que existe entre estos términos y lo que se está buscando, evidentemente forma un instrumento de ayuda importante.

Estudios bibliométricos y actividad científica en farmacología

S. Barrigón y M. Bordons^a

Departamento de Farmacología. Facultad de Medicina. Universidad Complutense. Madrid.

^aCentro para la Información y Documentación Científica (CINDOC). CSIC. Madrid.

Bibliometría

La bibliometría comprende la obtención, tratamiento y manejo de datos bibliográficos cuantitativos procedentes de la bibliografía científica. En los últimos años los estudios bibliométricos han experimentado un importante auge debido a sus aplicaciones en política científica y, más concretamente, en la evaluación y planificación de la actividad investigadora. Las acciones de política científica adquieren una especial relevancia en la actualidad, dada la imperiosa necesidad que se tiene hoy día de optimizar los recursos económicos destinados a una investigación cada vez más sofisticada y que resulta costosa.

El uso de los indicadores bibliométricos para la valoración de la actividad científica supone asumir que la bibliografía científica refleja la actividad de la ciencia. De hecho, la transmisión de los resultados de la investigación a través de las publicaciones científicas se ha convertido hoy día en una fase esencial del proceso investigador. Si bien es cierto que entre los científicos existe comunicación de resultados por vías no escritas, los principales resultados de una investigación aparecen en forma de publicación científica.

Se debe señalar que la aplicabilidad de los indicadores bibliométricos varía según las áreas científicas. En general, se aplican sobre todo a las áreas de las ciencias naturales y de la vida, y en menor medida a las ciencias sociales, artes y humanidades¹. Es importante señalar que los indicadores bibliométricos deben emplearse de forma cuidadosa y crítica, pues su uso no está exento de limitaciones^{2,3}. De hecho, el análisis de un área científica a través de indicadores bibliométricos requiere también conocimientos sobre dicha área o la participación de expertos en la misma, sin la cual puede resultar francamente compleja la interpretación de los resultados⁴.

Las bases de datos y su uso en bibliometría

Las bases de datos constituyen una de las principales fuentes de información sobre publicaciones científicas utilizadas en los estudios bibliométricos. Las publicaciones científicas más relevantes son accesibles a través de las bases de datos automatizadas, y existen en la actualidad bases de datos especializadas en todas las áreas científicas. Así, algunos recientes catálogos de bases de datos consultados referencian cerca de 9.000 bases de datos en distintos soportes⁵. La cada vez más completa y sofisticada oferta de bases de datos ha contribuido al auge experimentado por los estudios bibliométricos en los últimos años. Así mismo, la creciente difusión del CD-ROM ha permitido reducir sustancialmente el precio de la obtención de datos en los estudios bibliométricos.

La conveniencia de consultar una u otra base de datos viene dada en cada caso por las características y objetivos del estudio a realizar. Todo estudio bibliométrico debe ir precedido de un cuidadoso análisis de las características de las posibles bases de datos a utilizar: cobertura temática, criterios de selección de revistas y/o documentos (vaciado total o parcial), posibles sesgos geográficos y/o lingüísticos, datos recogidos de cada documento, criterios de indización en caso de que exista, información suplementaria aportada por los productores de la base de datos, etc.

Por otro lado, el empleo de las bases de datos suele plantear diversos problemas técnicos, entre los que se pueden destacar: a) falta de uniformidad (unificación) en la información, que afecta sobre todo a los nombres de autores, instituciones y en ocasiones ciudades y países; b) distribución de la información por campos, que no suele responder a las necesidades desde el punto de vista bibliométrico, y c) existencia de errores tipográficos.

La delimitación del área temática a estudiar en un análisis bibliométrico puede hacerse atendiendo a distintos criterios. La elección de una base de datos especializada en el área a estudiar, en caso de que exista, es la opción más sencilla. Sin embargo, existen otros procedimientos como la selección de documentos por palabras del título, palabras clave o códigos temáticos recogidos en las bases de datos, la clasificación de revistas en áreas científicas o el análisis de referencias.

A la hora de plantear un estudio sobre la actividad científica farmacológica, pueden utilizarse distintas bases de datos como fuente de información. Por un lado, es posible acudir a bases de datos especializadas en farmacología, pero también puede realizarse la búsqueda en una base de datos médica (p. ej., *Medline* o *Excerpta Medica* —esta última con muy buena cobertura farmacológica—), o incluso acudir a una base de datos de tipo multidisciplinaria (p. ej., *Science Citation Index*).

Science Citation Index (SCI)

Los estudios realizados por nuestro grupo sobre la actividad científica española en farmacología durante la década de los años ochenta se han centrado en la base de datos SCI en CD-ROM, delimitando el área temática a partir de la clasificación de revistas de la base de datos⁶⁻¹¹. Dicha clasificación distingue más de 150 subcampos distintos, uno de los cuales se denomina «farmacología y farmacia». Aunque la cobertura del área farmacológica en el SCI no es tan exhaustiva como en una base de datos especializada, éste proporciona datos bibliográficos de gran utilidad en los estudios bibliométricos.

La base de datos *Science Citation Index (SCI)* elaborada por el *Institute for Scientific Information (ISI)* de Filadelfia presenta una serie de características que explican su amplia utilización en los estudios bibliométricos.

1. Se considera representativa de la actividad científica internacional. Recoge cerca de 3.500 revistas de ciencia y tecnología —130 de las cuales pertenecen al área de farmacología y farmacia—, seleccionadas atendiendo a tres tipos de criterios: cumplimiento de los requisitos formales de publicación, juicio de expertos y citas recibidas por las revistas¹². Hay que señalar que no todas las áreas y todos los países están igualmente representados. Así, los más desarrollados lo están mejor que los paí-

ses de la periferia científica, por lo que la realización de estudios sobre estos últimos puede requerir información complementaria de origen local.

El ISI pretende ofrecer un panorama representativo de la ciencia a nivel internacional, por lo que el interés internacional —y no el local— de una revista es un elemento muy valorado en la selección de revistas. De esta forma, las áreas básicas suelen estar mejor representadas en la base de datos que las áreas aplicadas.

El alcance claramente internacional de la investigación farmacológica hace que sea posible su estudio a través de la base de datos SCI. Sin embargo, hay que tener en cuenta que aquella investigación de interés más local, probablemente recogida en publicaciones nacionales no cubiertas por el SCI, puede pasar desapercibida.

2. El SCI realiza un «vaciado total», y no parcial, de las revistas seleccionadas. Esto es una ventaja frente a las grandes bases de datos médicas como *Medline* o *Excerpta Medica* que recogen algunas revistas sólo parcialmente.

3. El SCI ofrece información completa sobre el origen institucional y geográfico de los documentos, incluyendo la institución y país de cada uno de los autores firmantes del documento, lo que es de capital utilidad en los estudios bibliométricos. La mayor parte de las bases de datos proporcionan sólo la dirección del primer autor de un trabajo, lo que supone un importante obstáculo para el estudio de la colaboración científica.

4. El SCI recoge las referencias bibliográficas citadas en cada documento, lo que permite detectar redes dentro de la ciencia, y agrupar documentos sobre temas comunes (*related records*).

5. Permite la búsqueda de citas recibidas por un documento, indicador de la influencia de un trabajo sobre el resto de la comunidad científica.

6. El SCI está disponible en versión impresa, en CD-ROM y en línea. Aunque la versión en CD-ROM no permite una búsqueda tan flexible como la versión en línea, facilita la realización de búsquedas a unos costes muy reducidos.

Sin embargo, el SCI también presenta una serie de inconvenientes:

1. Sesgo lingüístico y geográfico, a favor de las revistas en inglés, sobre todo de las publicaciones de los EE.UU. y Gran Bretaña. Está infravalorada la antigua URSS, y en menor grado Japón, Francia, Italia, y otros países de tamaño intermedio³.

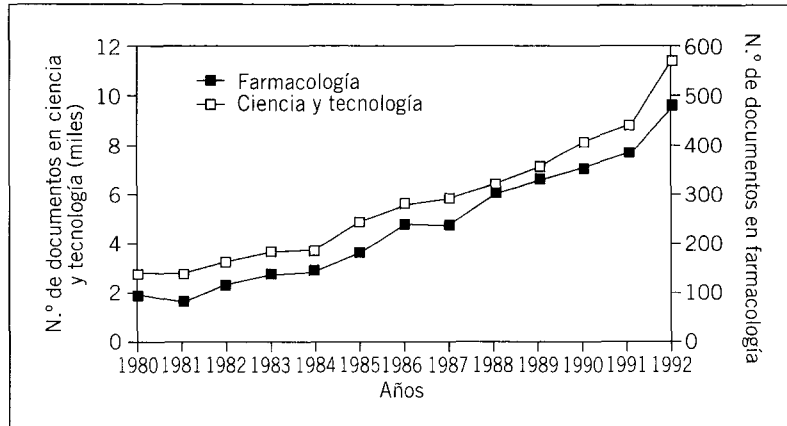


Fig. 1. Evolución temporal de las publicaciones españolas en ciencia y tecnología y en la subárea de farmacología y farmacia contenidas en la base de datos Science Citation Index (SCI).

2. Errores tipográficos, falta de normalización en el contenido de los campos, lo que dificulta los análisis bibliométricos (defecto presente en mayor o menor grado en todas las bases de datos).

3. Cambios de cobertura con el tiempo, lo que dificulta los estudios de períodos largos de tiempo.

4. Sesgo temático, a favor de áreas con bibliografía centralizada en algunas revistas muy importantes, como la física y la química. Están peor representadas áreas con mayor dispersión de la literatura en pequeñas revistas como, por ejemplo, ingeniería o matemáticas.

A pesar de estos inconvenientes, el SCI es una de las bases de datos más utilizadas en los estudios bibliométricos, ya que sus ventajas superan con mucho a sus inconvenientes, aunque sus limitaciones no deben ser olvidadas a la hora de interpretar los resultados de los estudios. Es importante recalcar que esta base de datos cubre la bibliografía con mayor visibilidad internacional, pero descuida las publicaciones nacionales de los países no pertenecientes al centro científico.

Durante el período 1980-1989, el SCI recogió 162 revistas distintas dentro del subcampo «farmacología y farmacia». La media fueron 125 revistas por año, existiendo una pequeña fracción variable de revistas a lo largo de los años, que correspondió a bajas y a nuevas incorporaciones. Hay que señalar que el 41,1% de las revistas procedían de los EE.UU., un 14,8% del Reino Unido, un 6,2% de Alemania Federal, un 4,3% de Francia y un 3,7% tanto para Holanda como para Japón, repartiéndose el resto entre 15 países distintos.

El área farmacológica a través de indicadores bibliométricos

Actividad científica española en farmacología y farmacia. Principales indicadores bibliométricos

La actividad investigadora en un área puede caracterizarse atendiendo a diversos indicadores bibliométricos. A continuación vamos a describir someramente los principales indicadores, y para ilustrar su utilidad mostraremos algunos resultados de su aplicación para estudiar la actividad investigadora española en farmacología durante los últimos años.

Productividad científica. Número de documentos por autor, centro o tipo institucional (universidad, CSIC, hospitales, e industria). La figura 1 expone la evolución temporal de la producción científica española en farmacología, que ascendió en total a 3.075 documentos durante el período 1980-1992, multiplicándose por 6 desde 1980 (80 documentos) hasta 1990 (490 documentos). Los tipos de documentos considerados incluían artículos, notas, revisiones y cartas. En la figura 1 se observa que el crecimiento experimentado por el área farmacológica fue mayor que el detectado para el total de la ciencia y tecnología española en el mismo período. La figura 2 recoge la distribución de los documentos por tipo de institución productora, observándose la importante contribución de la universidad, que supuso el 60,4% del total de la producción en el período 1985-1992.

Visibilidad y difusión internacional de la investigación. El factor de impacto (FI) de una revis-

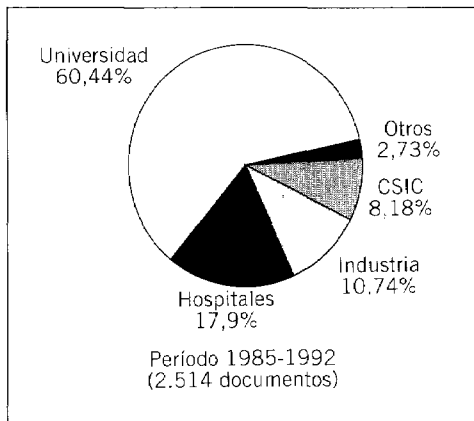


Fig. 2. Distribución por instituciones de las publicaciones españolas en la subárea de farmacología y farmacia contenidas en la base de datos SCI, 1985-1992.

ta puede considerarse como un indicador de su visibilidad. El FI de una revista en un año consiste en las citas recibidas por el «artículo medio» de dicha revista, y es elaborado anualmente por el ISI de Filadelfia, productor del SCI. El FI de la revista X en 1988 se calcula dividiendo las citas que en 1988 han recibido los artículos de la revista X de los años 1986 y 1987, dividido entre el total de ítems publicados por la revista X en esos 2 años. En nuestros estudios denominamos factor de impacto esperado (FIE) de un documento al factor de impacto de su revista de publicación. En la figura 3 se expone la evolución del FIE de la producción científica española en farmacología durante los últimos

años. En nuestro estudio dedicado a la década de los años ochenta se observaba una tendencia al descenso de este indicador, pero es interesante destacar que el FIE aumentó en 1990, y se mantuvo estable en los 2 años posteriores.

Tipo de investigación. Es posible caracterizar la investigación atendiendo a una clasificación de revistas en 4 niveles de investigación¹³, desde un nivel 1, aplicado, hasta un nivel 4, básico. Nuestros estudios sobre el área farmacológica muestran que la investigación desarrollada por los autores españoles presenta un nivel predominantemente básico. Aproximadamente un 75% de los documentos aparecieron en revistas de nivel 3.

Colaboración. Se puede estudiar mediante distintos indicadores como son el índice de coautoría, el número medio de instituciones por documento y la tasa de colaboración. El índice de coautoría es el número medio de autores que firma un documento, y que en nuestros estudios sobre farmacología se sitúa en torno a 4 científicos por trabajo. La tasa de colaboración se puede definir como el porcentaje de documentos firmados por más de una institución. En el período 1985-1992, dicha tasa era del 46,2%, observándose una tendencia a aumentar del primer al segundo cuatrienio (40,2 frente al 49,9%). La figura 4 recoge la tendencia al aumento de la tasa de colaboración en los distintos tipos de institución.

Internacionalización de la investigación. Este indicador hace referencia a un tipo particular de colaboración, que es la desarrollada con ins-

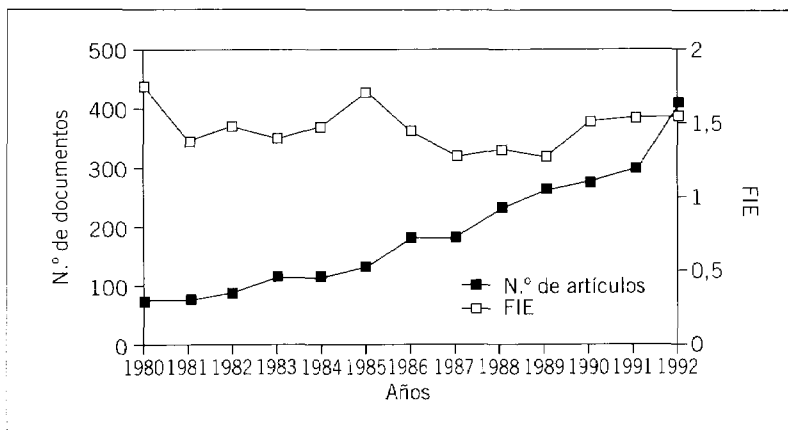


Fig. 3. Evolución temporal de las publicaciones españolas en la subárea de farmacología y farmacia contenidas en la base de datos SCI, 1980-1992, y su correspondiente factor de impacto esperado (FIE).

Fig. 4. Evolución temporal de la tasa de colaboración en las publicaciones españolas en la subárea de farmacología y farmacia contenidas en la base de datos SCI, 1980-1992, en función del tipo de institución productora.

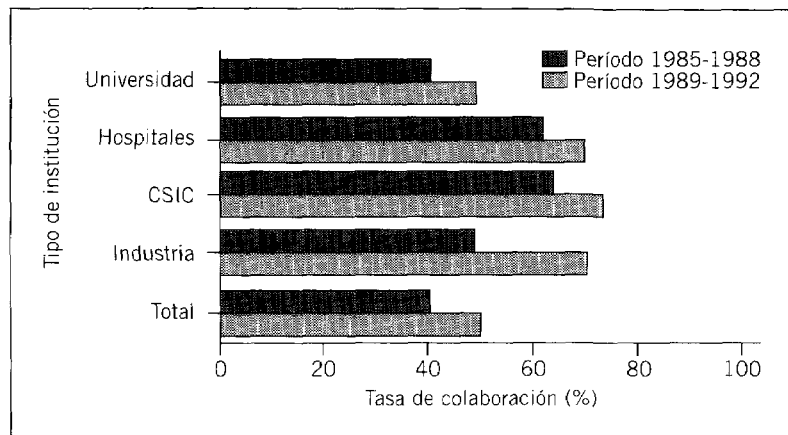
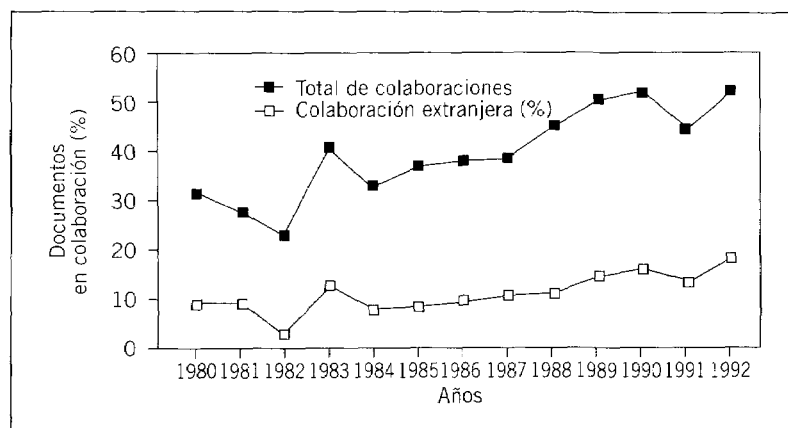


Fig. 5. Evolución anual de la tasa de colaboración global y extranjera en las publicaciones españolas en la subárea de farmacología y farmacia contenidas en la base de datos SCI, 1980-1992.



titaciones extranjeras. En nuestros estudios sobre el área farmacológica se observa una tendencia hacia una creciente cooperación internacional en la actividad investigadora. En la figura 5 se expone la evolución de la colaboración a lo largo del tiempo. En el período 1985-1992, el 13,7% de los documentos se realizaron en cooperación con otros países, lo que supone casi un 30% del total de los documentos en colaboración. La participación extranjera se dio en el 25,1% de las colaboraciones del primer cuatrienio, frente al 31,8% de las del segundo período.

Actividad científica española en farmacología y farmacia en el contexto internacional

Atendiendo a un estudio realizado por Camí et al.¹⁴⁻¹⁶ sobre el área biomédica en general

durante el período 1986-1989, podemos comparar la actividad española en farmacología con la desarrollada por otros países de la UE. La figura 6 recoge la producción científica farmacológica de los países de la UE durante el período 1986-1989, utilizando como fuente la base de datos SCI. Se observa que España ocupa la sexta posición dentro de la UE.

Se puede definir un factor de impacto observado como el número de citas reales recibidas por un documento en un período de tiempo. Este indicador se puede relativizar en relación con la media de citas mundial en esa disciplina, como hizo el grupo húngaro de Schubert et al.¹⁷ (factor de impacto relativo [FIR] observado, definido como el número medio de citas por artículo recibidas por un país en un tema X, dividido entre el número medio de citas por artículo en la totalidad del tema X). Es posible

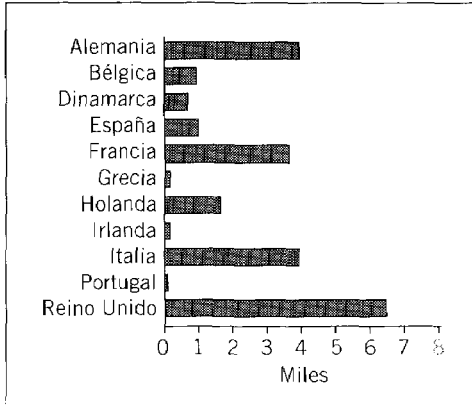


Fig. 6. Productividad comparada de diversos países de la UE en la subárea de farmacología y farmacia contenidas en la base de datos SCI, 1986-1989 (datos de Camí y Gómez¹⁴, con autorización).

también describir un FIR esperado, relacionando el factor de impacto de las revistas de publicación de un país en un tema respecto al total mundial en dicho tema. Estos indicadores permiten situar un país dentro del panorama internacional en función de las citas reales recibidas y de las citas esperables en función de sus

revistas de publicación. La figura 7 expone la situación de los países de la UE en farmacia y farmacología durante el período 1986-1989. España recibe menos citas de las que sería esperable por sus revistas de publicación (FIR esperado > FIR observado), situación en la que también se encuentran Italia, Portugal y Grecia. Las citas recibidas por Alemania coinciden con las que sería esperable por sus revistas de publicación. El resto de los países de la UE reciben más citas de las esperables.

Durante el quinquenio 1981-1985, España produjo el 0,82% del total de la producción científica mundial recogida en el SCI y un 0,75% en la subárea de farmacología y farmacia, lo que situaba a nuestro país en posición 19 en el contexto mundial¹⁷. En recientes estudios⁸⁻¹⁹, el aporte global en el quinquenio 1989-1993 ha sido del 1,6% y el de farmacología y farmacia del 1,82%. Este notable incremento hace que nuestro país se sitúe en la clasificación mundial en las posiciones 12 y 11, respectivamente.

Conclusiones

Los estudios bibliométricos permiten obtener una visión general de la investigación científica de un país o de un área científica dentro de éste, ubicarla en el marco internacional y detectar los principales actores y algunas características de

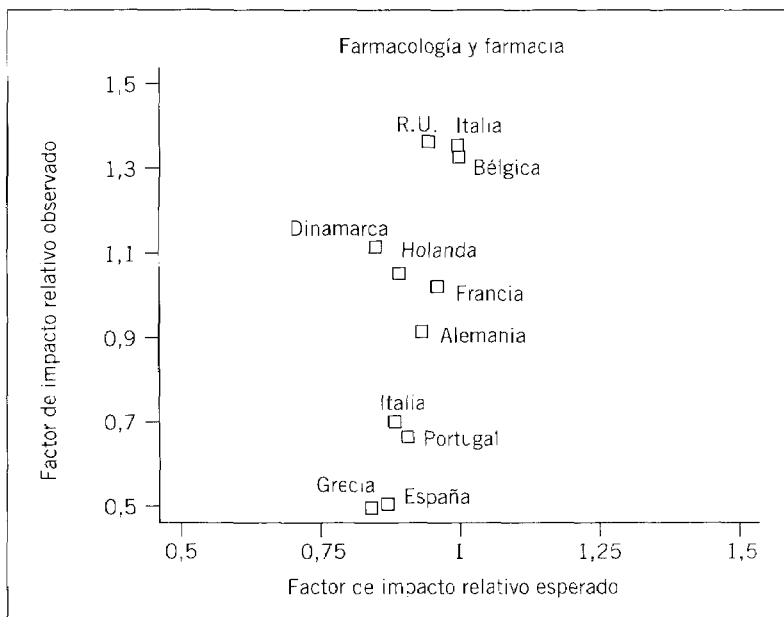


Fig. 7. Comparación de la relación entre el factor de impacto relativo observado (media de citaciones de una nación/media de citaciones mundial en esa subárea) y el factor de impacto relativo esperado (FIE medio de una nación/FIE medio de la subárea) para diversos países de la UE en la subárea de farmacología y farmacia contenidas en la base de datos SCI, 1986-1989 (datos de Camí y Gómez¹⁴, con autorización).

sus líneas de actuación. Los datos bibliométricos deben ser interpretados según un buen conocimiento del área científica analizada y siempre teniendo en mente las limitaciones de los indicadores usados. En cualquier caso, es siempre interesante reinterpretar los resultados bibliométricos a partir de otros indicadores de tipo socioeconómico.

Los indicadores bibliométricos se basan en datos estadísticos, son especialmente útiles aplicados a grandes unidades (un país o una disciplina científica), pero su utilidad aplicados a pequeñas unidades (el científico sería el caso extremo) resulta claramente desaconsejable.

El análisis bibliométrico de la actividad científica española en farmacología y farmacia muestra en la última década la mayor tasa de crecimiento científico dentro de los países europeos.

El importante papel de la universidad como institución investigadora y la desigual distribución geográfica de la producción, concentrada principalmente en Madrid, Barcelona y Valencia, son características del área farmacológica. Este comportamiento también ha sido descrito para otras áreas científicas²⁰. Ello responde a una desigual distribución de recursos económicos y humanos en nuestro país.

Aunque el número de citaciones a nuestras publicaciones está muy por debajo de las esperables en función de las revistas en las que se publica, ello puede estar más relacionado con la falta de pertenencia de nuestro país al «centro científico» y con otros factores sociológicos, que con la falta de calidad intrínseca de nuestra investigación.

BIBLIOGRAFÍA

1. Moed H. The use of bibliometric indicators for the assessment of research performance in the natural and life sciences. Leiden: DSWO Press, 1989.
2. Sancho R. Indicadores bibliométricos utilizados en la evaluación de la ciencia y la tecnología. Revisión bibliográfica. *Rev Esp Doc Cientif* 1990; 13: 842-865.
3. López Piñero JM, Terrada ML. Los indicadores bibliométricos y la evaluación de la actividad médico-científica. I. Usos y abusos de la bibliometría. *Med Clin (Barc)* 1992; 98: 64-68.
4. López Piñero JM, Terrada ML. Los indicadores bibliométricos y la evaluación de la actividad médico-científica. IV. La aplicación de los indicadores. *Med Clin (Barc)* 1992; 98: 384-388.
5. López-Noland K, editor. Directory of online databases. Londres: Gale Research Inc., 1995.
6. Bordons M, García-Jover F, Barrigón S. Bibliometric analysis of publications of Spanish pharmacologists in the SCI (1984-89). I. Contribution to the «Pharmacology & Pharmacy» subfield (ISI). *Scientometrics* 1992; 24: 165-179.
7. Bordons M, Barrigón S. Bibliometric analysis of publications of Spanish pharmacologists in the SCI (1984-89). II. Contribution to subfields other than «Pharmacology & Pharmacy» (ISI). *Scientometrics* 1992; 25: 426-446.
8. Bordons M. La investigación española en farmacia y farmacología: estudio bibliométrico del período 1980-89 [tesis doctoral]. Madrid: Facultad de Medicina. Universidad Complutense de Madrid, 1993.
9. Bordons M, García-Jover F, Barrigón S. Is collaboration improving research visibility? Spanish scientific output in pharmacology and pharmacy. *Res Eval* 1993; 3: 19-24.
10. Bordons M, Barrigón S, Méndez A. La investigación española en revistas internacionales de farmacia y farmacología durante el período 1980-89. *Med Clin (Barc)* 1996; 106: 51-59.
11. García-Jover F, Barrigón S, Bordons M. La investigación científica de la industria farmacéutica ubicada en España. Una visión a través de indicadores bibliométricos. *Industria Farmacéutica* 1994; 9: 51-56.
12. Garfield E. How ISI selects journals for coverage: quantitative and qualitative considerations. *Curr Contents* 1990; 22: 5-13.
13. Noma E. Subject classification and influence weights for 3,000 journals. CHI Research/Computer Horizons, Inc. Report supported under Contract No. NIH-N01-OD-5-2118. Nueva Jersey: CHI, 1986.
14. Camí J, Gómez I. Estudio de la producción científica española en ciencias de la salud y su proyección internacional. Madrid: Informe FIS-91/3999, 1992.
15. Camí J, Fernández MT, Gómez I. La producción científica española en biomedicina y salud. Un estudio a través del Science Citation Index (1986-89). *Med Clin (Barc)* 1993; 101: 721-731.
16. Camí J, Gómez I. Estudio SCI-Biomedicina (1986-1989). Versión hipertexto. En: Sancho JJ, Cervelló R, Carbó JM, editores. Barcelona 1994; (2 disquettes).
17. Schubert A, Glänzel W, Braun T. Scientometric datafiles. A comprehensive set of indicators on 2649 journals and 96 countries in all major science fields and subfields 1981-1985. *Scientometrics* 1989; 16: 3-478.
18. Braun T, Glänzel W, Grupp H. The scientometric weight of 50 nations in 27 science areas, 1989-1993. Part I. All fields combined, mathematics, engineering, chemistry and physics. *Scientometrics*. En prensa.
19. Braun T, Glänzel W, Grupp H. The scientometric weight of 50 nations in 27 science areas, 1989-1993. Part II. Life sciences. *Scientometrics*. En prensa.
20. Gómez I, Fernández MT, Zulueta MA, Camí J. Analysis of biomedical research in Spain. *Res Pol* 1995; 24: 459-471.

DISCUSIÓN

E. GUARDIOLA: Quisiera hacer varios comentarios sobre la utilización del *Science Citation Index* (SCI) como base de datos en la realización de estudios. Si bien considero que es adecuada para analizar la producción científica de un país, en algunas áreas determinadas, como el caso de la farmacología, tendría realmente dudas de su idoneidad frente a otras bases de datos específicas de este campo. Estudios comparativos entre SCI y bases de datos de farmacología demuestran que, aunque pueden parecerse en cuanto a la evolución temporal, en realidad conducen a resultados muy diferentes. Es obvio que la producción científica española ha aumentado durante los últimos 10 o 15 años, pero no sólo en farmacología sino en cualquier disciplina científica en general. A raíz de ello, cabría plantearse que probablemente nos encontráramos muy por debajo en número de publicaciones de lo que nos correspondería como país y que posiblemente ahora estamos alcanzando el lugar que sería adecuado según nuestro nivel económico y cultural. Otro punto que quisiera comentar en relación con el factor de impacto, es que las revistas incluidas en el SCI o revistas *source*, probablemente por el fenómeno de autocitación, obtienen una puntuación muy por encima de la que les correspondería si no fueran *source*. Por todos es sabido que la incorporación de las revistas en el fondo del SCI supone automáticamente un espectacular aumento de su factor de impacto, sin que ello suponga una mejora en la misma magnitud de su calidad. Por otro lado, no está tampoco claro cómo el SCI contempla determinados trabajos de una disciplina específica, que se publican en revistas de otras disciplinas. Sería el caso de trabajos de farmacología que aparecen en revistas médicas de tipo general como *Medicina Clínica*, o en revistas multidisciplinarias como *Science* o *Nature*. Me gustaría insistir en que el importante aumento de las publicaciones en farmacología en nuestro país puede ser reflejo de lo que ha sucedido en muchas áreas de la ciencia española. Por todo ello, sería interesante tener en cuenta, además del número de publicaciones o su factor de impacto, factores como los socioeconómicos. De hecho, analizando el número de publicaciones conjuntamente con datos poblacionales e inversiones en investigación, el orden relativo de los diferentes países varía de forma considerable. Con esta aproximación,

Dinamarca, con un número reducido de publicaciones en farmacología, pasa a ser el primer país de la Unión Europea. Del mismo modo, España mejora claramente su posición frente a otros países europeos. Por último, quisiera comentar que cabría considerar la posibilidad de que trabajos muy importantes pueden ser citados pocas veces. Esto sucede cuando los estudios forman parte del saber científico general y no requieren ser referenciados. Su factor de impacto probablemente sea mucho más bajo que el de otros trabajos que, debido a su mala calidad científica, han sido repetidamente citados.

J. QUINTANA: Relacionado con el tema de la calidad científica, querría plantear una reflexión sobre el factor de impacto y la duración de los estudios. En el caso de un investigador que dedica 15 años para identificar, por ejemplo, la estructura de una proteína, y publica únicamente un artículo sobre este estudio, en el momento de evaluar su calidad como científico, si sólo se tiene en cuenta el factor de impacto, se va a producir una clara infravaloración.

S. BARRIGÓN: Desde el principio de mi intervención he comentado que la elección de las bases de datos condiciona en gran medida los resultados del estudio. En cuanto a la representación de farmacología y farmacia en el SCI, y si consideramos que a lo largo de la década de los ochenta se ha incluido una media de 125 revistas anuales de estas disciplinas, podría deducirse que es un campo que está bastante bien representado. Efectivamente, los aspectos socioeconómicos son muy importantes como demostraron Schubert et al que los correlacionaron con indicadores bibliométricos. Conozco vuestro trabajo realizado a través de *Excerpta Medica* analizando la relación entre publicaciones sobre fármacos y determinados factores socioeconómicos y me sorprendió el elevado grado de coincidencia en las tendencias y conclusiones con los datos de nuestro grupo. Respecto al crecimiento tan espectacular observado en el número de publicaciones españolas, coincido en que partíamos de una situación muy por debajo de lo que en realidad nos correspondía, lo que nos aproxima un poco más a la situación en la que teóricamente deberíamos estar. En relación al fenómeno de obliteración, cabe mencionar el caso paradigmático de una publicación del Profesor García de Jalón del año 1945 en la revista *Farmacología Actual*, donde describía el famo-

so líquido de Jalón para el estudio de la reactividad de la musculatura lisa uterina de rata. Curiosamente dicho trabajo no obtuvo ninguna cita durante los primeros 2 años, pero a partir de 1947 recibió gran cantidad de ellas (más de 100) en revistas extranjeras y por autores de reconocido prestigio. Si contáramos las referencias genéricas sin cita bibliográfica (utilización de *The Jalón's solution*) su factor de impacto real se vería notablemente aumentado.

Finalmente, y como se ha comentado al principio de mi intervención, la bibliometría se puede utilizar con fines evaluativos, aunque a menudo haya sido empleada con otras intenciones. Es una herramienta muy útil para evaluar el comportamiento científico de grupos numerosos, pero cuando se aplica a grupos reducidos o a individuos, los resultados pueden ser totalmente catastróficos.

Informática en los ensayos clínicos: ventajas e inconvenientes de los ensayos descentralizados asistidos por ordenador

L. Fernández Arregui^a y M. Martín Cortés^b

Departamento Médico de ZENECA FARMA. Madrid.

Introducción

A principios de los setenta las aplicaciones informáticas estaban ampliamente extendidas y aceptadas en un gran número de negocios y servicios tales como contabilidad, producción, manufacturación, ingenierías, etc. Sin embargo, aunque también estaban disponibles para la investigación farmacéutica, su uso era muy limitado. Tal y como comenta Lionel esto podía deberse a la desconfianza con la que los responsables de la investigación veían estas aplicaciones en parte causada por la no existencia de un lenguaje común o al menos adecuado al negocio de la investigación farmacéutica. Tanto los programadores como sus comerciales aprendieron rápido la lección y hacia 1979 empezaron a surgir pequeñas compañías que podían entender ambos lenguajes empezando a adaptar la programación informática a las necesidades de esta industria multimillonaria. Como consecuencia aparecieron programas informáticos, fáciles de usar, especialmente diseñados para recoger los datos de la investigación.

Hoy día la tecnología de los ordenadores es insustituible en la elaboración de bases de datos, manejo de datos, análisis intermedios y tratamiento estadístico de datos. Está tan extendida y aceptada que algunos autores, como Reilly, comentan que el desarrollo de un nuevo fármaco es simplemente un gran proyecto de procesamiento de datos, todo se limita a recoger, procesar y entregar información.

El crecimiento de las aplicaciones informáticas viene respaldado por el aumento en el número de ensayos clínicos que se realizan, así como la tendencia hacia estudios multicéntricos internacionales para reducir los períodos de selección, repartir los riesgos entre los distintos países y a la necesidad de conseguir muestras

cada vez mayores de pacientes. Estos estudios multicéntricos requieren una mayor administración y soporte logístico para manejar todos los datos y homogeneizar al máximo la información proveniente de múltiples centros. Como consecuencia los métodos de trabajo convencionales se van sustituyendo por las nuevas tecnologías.

Sin embargo, este desarrollo vertiginoso de las aplicaciones informáticas en la investigación farmacéutica ha tenido una distribución desigual; el incremento en la utilización de ordenadores en el centro de investigación (hospital) no ha experimentado un auge ni tan siquiera parecido al de la utilización de aplicaciones informáticas en las sedes farmacéuticas. Este hecho resulta sorprendente por dos razones: 1) porque el éxito de un ensayo clínico depende principalmente de la calidad de los datos recogidos, y 2) por la necesidad primordial de todas las compañías farmacéuticas de acortar los tiempos de desarrollo de sus nuevos productos para una rápida comercialización y así amortizar los gastos generados en la investigación.

Dicho de otra manera: es más importante dirigir los esfuerzos en producir datos de calidad listos para análisis, sin errores, que consolidar los datos en un análisis que es lo que se hace tradicionalmente: los cuadernos de recogida de datos se pasan al estadístico que los introduce en la base de datos, se detectan errores e inconsistencias que obligan a pulir y corregir la base de datos a través de ciertos procedimientos de trabajo y se trabaja de esta manera hasta consolidar los datos en un análisis. La utilización de ordenadores por el investigador en el centro de recogida de datos repercute claramente en estos dos puntos.

El presente trabajo pretende analizar las ventajas e inconvenientes de la entrada de datos

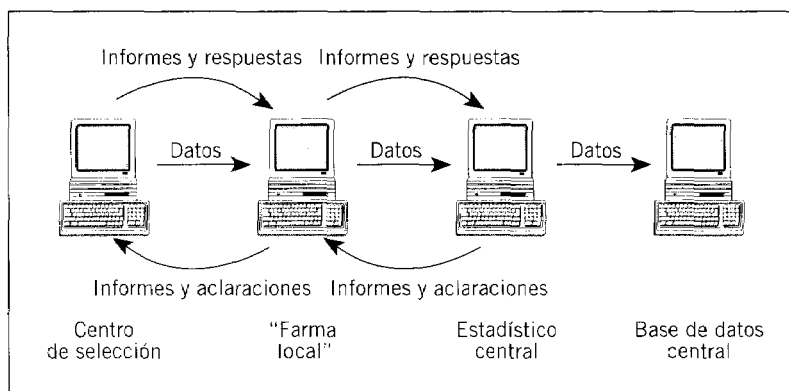


Fig. 1. Flujo de información en ensayo asistido por Remote Study Monitoring de Onsite Systems.

a distancia, también llamados estudios descentralizados, y valorarlas frente a los tradicionales cuadernos de recogida de datos.

Características de un sistema informatizado de monitorización

La información de este trabajo se ha obtenido de la bibliografía detallada en la lista de referencias y de la experiencia obtenida de un ensayo multicéntrico utilizando ordenadores en los distintos centros de selección en el que llevamos participando más de 3 años.

Se trata de un ensayo aleatorizado, actualmente abierto, en el que participan 108 centros de 12 países diferentes en el área oncológica. España participa con 6 centros, cuatro de los cuales continúan generando datos.

Para la realización de este estudio se contrataron los servicios de *Onsite Systems* para poder utilizar su programa de RSM (*Remote Study Monitoring*) adaptado a nuestro protocolo. *Onsite Systems* se encargó de la colocación e instalación de PC y módems en los centros de investigación, así como del entrenamiento de los investigadores y personal de ZENECA involucrados. En la red de información hay 4 puntos claves: centro de selección (hospital), «farma local» (departamento médico de cada país), estadístico central y sede central (en este caso se trataba de ZENECA Pharmaceuticals, R.U.) El flujo de información se resume en la figura 1.

Conexiones automáticas semanales actualizan el ordenador de la «farma local» recibiendo los nuevos datos introducidos por los investigadores. En la «farma local» se revisa la información recibida. Si hubiera algún error se le comunica al investigador mediante un siste-

ma de informes incluido en el programa. Una vez dada por buena la información se «congelan» a un primer nivel de bloqueo para impedir modificaciones posteriores de la información revisada. Tras verificar con la historia clínica del paciente los datos recibidos se congelan nuevamente las visitas revisadas a un segundo nivel de bloqueo.

De igual manera, el ordenador del estadístico se va actualizando recibiendo desde los ordenadores de las distintas «farmas locales» todas aquellas visitas bloqueadas al nivel 2. El estadístico realiza una segunda validación de los datos, y si no se detectan errores informa a las distintas «farmas locales» para que congelen las visitas revisadas al último nivel de bloqueo. Las visitas bloqueadas al nivel 3 únicamente pueden ser desbloqueadas por el estadístico de la sede central. Una vez que los datos están limpios se pasan al ordenador central (fig. 2).

Ventajas de los estudios descentralizados

Los estudios descentralizados como el descrito anteriormente pueden repercutir favorablemente en cinco aspectos: 1) reducción de tiempos en completar la base de datos; 2) mejorar la calidad de la monitorización; 3) mejoran la calidad de los datos; 4) posibilidad de análisis intermedios, y 5) facilitan la planificación del estudio.

Reducción de tiempos en completar la base de datos

Dentro de los estándares de calidad que tiene cada compañía y de los estrictos controles éticos marcados por la legislación vigente en en-

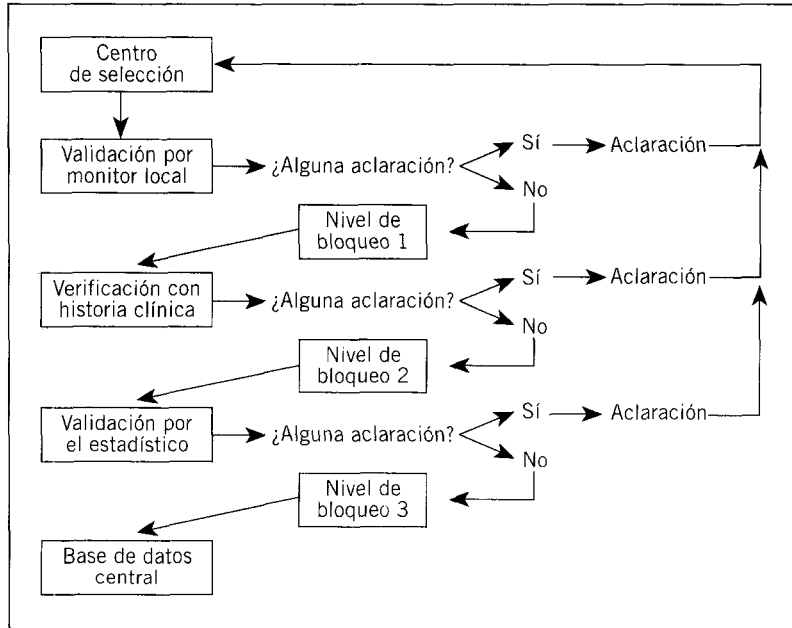


Fig. 2. Esquema de método de trabajo en ensayo asistido por Remote Study Monitoring de Onsite Systems.

sayos clínicos, existe en todas las compañías farmacéuticas una necesidad imperiosa de reducir los tiempos de investigación de sus nuevas moléculas para acelerar así el lanzamiento al mercado de sus nuevos productos con el fin de recuperar y rentabilizar al máximo la inversión multimillonaria que el desarrollo de un nuevo fármaco supone.

Esta necesidad ha hecho que se cuantifiquen los tiempos parciales necesarios en cada una de las múltiples etapas que se deben realizar para presentar un nuevo fármaco/indicación en registro. De esta manera sabemos que los sistemas tradicionales de cuadernos de recogida de datos requieren aproximadamente entre 10 y 12 semanas en completar la base central de datos, sin errores, desde que se recoge el último dato de un determinado paciente. En nuestro estudio este tiempo fue de 2,5 semanas, es decir, se ganaron entre 7,5 y 9,5 semanas. El ahorro de tiempo puede ser mayor en estudios con menos centros involucrados; así, Linoel cita un ejemplo en el que la base de datos se cerró 24 h después de la inclusión del último dato.

Este ahorro de tiempo se consigue gracias a:

La rapidez de la transmisión electrónica de datos. Esta rapidez permite también acelerar el tiempo de corrección de errores, lo que influye

claramente en la calidad de los datos ya que la visita del paciente está más reciente por lo que el investigador puede resolver las aclaraciones mejor y más rápido.

Los datos se introducen sólo una vez. En los sistemas tradicionales se introducen dos veces, una por el investigador al completar el cuaderno de recogida de datos y otra por el estadístico al transcribir el texto en la base de datos (además es frecuente realizar una doble entrada de datos para reducir errores). El proceso se resume en la figura 3.

Las visitas de monitorización no pueden adaptarse a cada visita del paciente. Siempre hay un retraso desde que se produce la visita hasta que los datos pueden ser validados por el monitor. En los sistemas descentralizados el retraso es menor porque la validación se hace en la oficina generalmente el mismo día en que el investigador completa las pantallas de ordenador correspondientes.

Los ensayos asistidos por ordenador requieren menos correcciones. Por un lado, existen una serie de chequeos automáticos que avisan al investigador de posibles inconsistencias u omisiones. Además, todas las entradas son legibles. De esta manera, disminuye el número de errores y el retraso que la aclaración de los mismos supone.

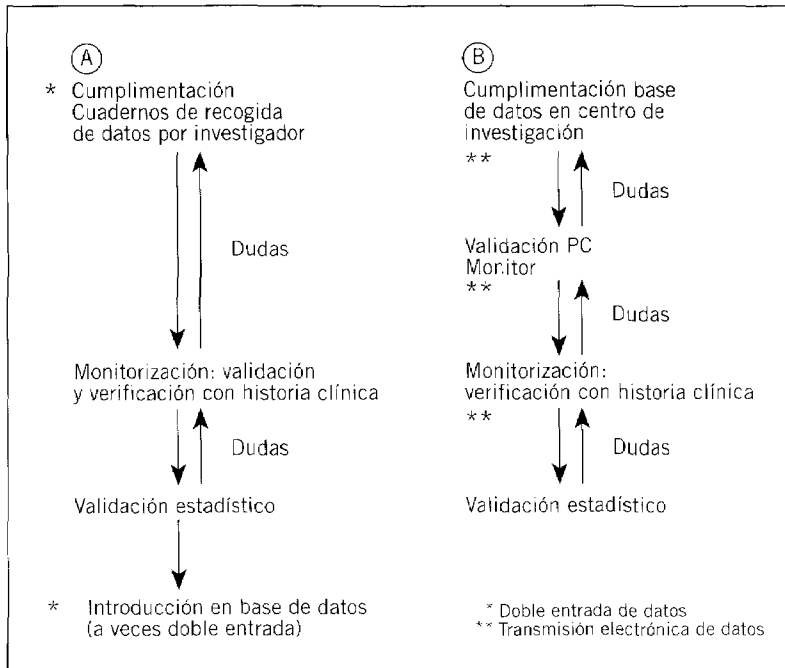


Fig. 3. Esquema básico de flujo de información: A: ensayo tradicional, y B: ensayo asistido por Remote Study Monitoring de Onsite Systems.

Los pacientes no elegibles se detectan más rápidamente.

Se descentraliza el proceso de introducción de datos. De esta forma se evitan los «atacos» que con frecuencia se producen en la sede central al coincidir el cierre de más de un ensayo.

Mejora la calidad de la monitorización

La validación de datos se hace en la «farma local» sin presión de tiempo y con todo el material de validación disponible (guías de validación, diccionarios, otros monitores para consultar dudas e incluso posibilidad de discutir ciertos aspectos con la central). Como consecuencia fundamental se disminuye el tiempo de monitorización en el hospital, aumenta la calidad de la validación (que contribuye a reducir el número de errores) y permite dedicar más tiempo a otros aspectos logísticos del ensayo (selección, seguimiento de reacciones adversas, contabilidad de medicación, etc.).

El sistema informático, además, proporciona una serie de herramientas que facilitan la monitorización. Por ejemplo, el sistema de RSM utilizado por nosotros proporciona calendario de fechas, resalta datos incluidos a partir de la última

revisión, permite «etiquetar» las pantallas que requieren modificaciones, etc.

Mejora la calidad de los datos

Los dos puntos anteriores influyen en que los datos finales sean de mayor calidad. La rapidez con la que se pueden realizar las validaciones hace que las correcciones se hagan cuando la visita del paciente y la inclusión de datos están más recientes en la mente del investigador. Las aclaraciones se resuelven mejor y más rápido.

Los chequeos automáticos incorporados en el sistema también aumentan la calidad de los datos al evitar que determinados errores o inconsistencias pasen desapercibidos.

Además, las validaciones realizadas por el monitor son más profundas, tal y como se ha explicado en la ventaja anterior, lo que incide directamente en la calidad de los datos.

Posibilidad de análisis intermedios

Puesto que la base de datos se va consolidando rápidamente es posible realizar prácticamente cualquier análisis intermedio que queramos. Se pueden sacar listados de reacciones

adversas, de pacientes con determinado medicamento concomitante, de pacientes que hayan progresado, etc.

Los informes más interesantes pueden prefijarse de antemano e incorporarse como opción para utilizar en cualquiera de los ordenadores de la red.

Otra posibilidad es la de realizar cierres intermedios para poder valorar si con los datos recogidos hasta una determinada fecha se puede cerrar el estudio. Se optimiza así el número de visitas requeridas para demostrar los objetivos fijados en el protocolo, calculadas siempre de forma teórica. Los cierres intermedios pueden ser de gran utilidad en áreas como oncología o cardiovascular donde puede ser interesante valorar supervivencias a distintos tiempos, por ejemplo a 5 y 10 años.

Facilita la planificación del estudio

La información sobre la marcha del estudio es también mucho más rápida y precisa. Esto facilita la planificación de recursos (p. ej., visitas de monitorización o envío de medicación), que a la larga contribuyen a mejorar la calidad del estudio.

Inconvenientes y posibles soluciones de los estudios descentralizados

Podemos citar las siguientes desventajas:

Se requiere más tiempo de planificación para iniciar el estudio en cada centro

Esto se debe fundamentalmente a que es necesario solicitar e instalar una línea telefónica en cada centro. Generalmente los hospitales no ponen ningún inconveniente a esta instalación. En nuestra experiencia sólo en uno de los 6 centros en que se solicitó no pudo instalarse la línea telefónica para el módem. Esto nos obligó a solicitar al investigador que copiara en un disquete las nuevas visitas que iba realizando, disquete que luego nos remitía por correo para poder así actualizar el ordenador de la «farma local». Además, teniendo en cuenta que los comités éticos de investigación científica tardan aproximadamente 4 semanas en aprobar un estudio y que el Ministerio de Sanidad y Consumo requiere unas 8 semanas, una vez seleccionado el centro y aceptado el protocolo por el investigador disponemos de 12 semanas para la instalación de esta línea.

A la hora de iniciar el estudio se debe tener en cuenta que se requiere un tiempo adicional

para el entrenamiento del investigador o colaborador que se vaya a encargar de la introducción de datos en el ordenador. Este entrenamiento corrió a cargo de personal de *Onsite-Systems* y se completó en aproximadamente 3 h.

En estudios internacionales, todas las entradas deben hacerse en inglés

Esto implica que el investigador necesita probablemente un mejor nivel de inglés que en un ensayo convencional aunque, puesto que los datos van a ser validados por el monitor y por el estadístico, tampoco supone un mayor problema. En nuestro estudio, además, con la idea de reducir al máximo este posible inconveniente, entregamos a cada investigador un diccionario médico en inglés y un ejemplar del British National Formulary.

Mayor inversión económica inicial

Otro posible inconveniente es que los ensayos descentralizados requieren una mayor inversión económica inicial con un hipotético riesgo de perder parte de este dinero si se produjera una cancelación anticipada del ensayo.

Riesgo de averías

Hay que tener también en cuenta que el material utilizado (ordenadores y módem, fundamentalmente) puede sufrir averías. El riesgo de daño a estos equipos aumenta al prolongarse el estudio.

Factor humano

Por último, cabe señalar que no todos los investigadores están familiarizados con la tecnología informática, por lo que puede existir algún rechazo o miedo a participar. A este respecto nuestra central realizó una encuesta entre los investigadores participantes en el estudio en la que, como se expone en la tabla I, únicamente un 15% de los encuestados manifestaron estar de alguna manera descontentos con el sistema.

Aspectos económicos

Resulta difícil estimar hasta qué punto los ensayos asistidos por ordenador son más o menos caros que los tradicionales. En primer lugar, porque es difícil encontrar 2 ensayos, cada uno realizado de una forma, lo suficientemen-

TABLA I
ACEPTACIÓN DEL ENSAYO
DESCENTRALIZADO ASISTIDO
POR ORDENADOR

<i>Actitud</i>	<i>Porcentaje</i>
Muy a favor	46
A favor	27
Indiferente	11
Descontento	15

Valoración general entre los 108 investigadores del estudio multicéntrico europeo. Cada investigador introducía los datos directamente en el ordenador sobre la utilización de esta metodología descentralizada asistida por ordenador.

te iguales como para poder compararlos. En segundo lugar, porque la conveniencia o no, sobre todo en términos de rentabilidad, de una modalidad frente a la otra no puede hacerse de forma generalizada. Es necesario estudiar, para cada caso, la metodología más conveniente.

En la bibliografía que hemos manejado únicamente dos autores hacen referencia a las diferencias económicas: Lionel habla de una reducción de gastos del 23% en los ensayos asistidos por ordenador frente a los tradicionales. Saltzman, aunque sin llegar a dar valores concretos, también apoya la rentabilidad económica de los ensayos asistidos por ordenador.

Nuestros compañeros de ZENCA nos han facilitado la comparación económica de un ensayo clínico utilizando QUEST frente a otro similar, realizado en el mismo país, con la misma molécula y con un número bastante similar de preguntas realizado con los convencionales cuadernos de recogida de datos (datos internos de la compañía no publicados). Según el autor de esta información, Van Hedent, el ensayo realizado con QUEST resultó un 13,3% más económico. El total de gastos comparativos estimado en el ensayo realizado con QUEST fue de 132.500 dólares (17.225.000 ptas.). Los gastos se repartieron de la siguiente manera: 75.000 dólares (9.750.000 ptas.) derechos de uso de QUEST; 7.500 dólares (975.000 ptas.) instalación de PC y módem en 28 centros; 7.000 dólares (910.000 ptas.) suscripción anual a MEDICINET para los 28 centros; 27.000 dólares (3.510.000 ptas.) alquiler de 30 PC y módem (28 para los hospitales, 2 para los monitores), y 16.000 dólares (2.080.000 ptas.) en concepto de 320 h de trabajo empleadas por el personal de ZENCA al inicio del ensayo adaptando los cuadernos de recogida de datos en pantallas electrónicas de

QUEST (la hora de trabajo de este personal se calculó en 50 dólares).

Esto supone un gasto por centro de 4.732 dólares (615.160 ptas.) y de 401,5 dólares por paciente (52.195 ptas.), teniendo en cuenta que el número de pacientes fijado para este estudio era de 330.

El total de gastos comparativos en el otro ensayo fue de 56.060 dólares (7.287.800 ptas.). Los gastos aplicables a esta comparación provenían principalmente de las horas empleadas por el estadístico de la compañía en introducir los datos y correcciones en la base de datos. Los datos fueron introducidos por una sola persona que empleó 1.868,67 h. El precio por horas de este trabajador es de aproximadamente 30 dólares.

Teniendo en cuenta que en este estudio se seleccionaron 121 pacientes, el gasto por paciente equivale a 463 dólares (60.190 ptas.), por lo que este estudio con 330 pacientes hubiera costado 152.790 dólares (19.862.700 ptas.).

La rentabilidad económica de los estudios asistidos por ordenador aumenta, por tanto, al aumentar el número de pacientes y la cantidad de datos a recoger, ya que ello incrementaría el número de horas de trabajo del estadístico en perjuicio de los estudios convencionales.

A estas valoraciones económicas habría que añadir un segundo factor, mucho más difícil de cuantificar, pero con una repercusión mayor que los aspectos que acabamos de mencionar. Se debe tener en cuenta que, lo que sí parece claro, es que la realización de ensayos con ordenador reduce el tiempo necesario para elaborar la base de datos en, como mínimo, 7 semanas. De igual manera, es lógico pensar que cuanto antes se presenten los datos en registro antes podrá obtenerse la aprobación de la indicación estudiada, por lo que el producto podría lanzarse antes al mercado. Aunque un mes y medio pueda parecer un período de tiempo insignificante teniendo en cuenta que a la compañía probablemente le queden por delante del orden de 12 años de exclusividad de la molécula, lo que desde luego no es despreciable es la facturación de un producto en mes y medio máxime si se acumula el total de facturación a nivel internacional.

Conclusiones

Teniendo en cuenta las ventajas e inconvenientes descritos en este artículo podríamos establecer 4 criterios para determinar cuándo pue-

de ser beneficioso realizar un ensayo clínico con ordenadores en el centro de investigación:

1. Estudios críticos para apoyar la aprobación en registro de un nuevo fármaco. Cuando un nuevo producto se presenta a registro la solicitud viene apoyada por varios ensayos clínicos. La realización de un único ensayo entre los presentados con esta nueva tecnología probablemente no suponga un ahorro de tiempo significativo. A lo que habría que tender es a estandarizar estas nuevas tecnologías en todas aquellas fases de investigación (fases I, II y III), en las que pueda aplicarse, para que de esta manera el ahorro de tiempo sí sea significativo.

2. Estudios en los que se prevea incluir un alto número de pacientes por centro.

3. Estudios en los que haya que recoger una gran cantidad de información.

4. Estudios multicéntricos.

Los ensayos tipo, por tanto, serían aquellos en fase IIIa.

De igual manera, podríamos establecer cuatro supuestos en los que la utilización de este tipo de tecnologías pueda resultar más dudosa o menos beneficiosa.

1. Ensayos en fase IIIb o IV, salvo que se busque la aprobación de una nueva indicación. Es decir, básicamente los ensayos poscomercialización.

2. Estudios con un bajo número de pacientes.

3. Estudios sencillos en los que se deba recoger poca información.

4. Estudios de larga duración, ya que, tal y como se ha comentado en el apartado de «Inconvenientes», el número de averías en los equipos aumenta.

Como conclusión, en nuestra opinión, en determinados estudios los ensayos descentralizados son más beneficiosos que los realizados con los cuadernos de recogida de datos convencionales, y las ventajas de este tipo de estudios superan los posibles inconvenientes pero es muy importante valorar de forma individual, por estudio, la conveniencia o no de una metodología descentralizada.

La introducción de datos directamente por el investigador reduce el tiempo empleado para completar la base de datos gracias fundamentalmente a la mayor rapidez de las transmisiones y a la reducción de errores, mejora la calidad de los datos y de las monitorizaciones, permite la posibilidad de análisis intermedios y facilita la planificación del estudio.

En estudios con un alto número de pacientes y de datos, los estudios descentralizados pueden resultar más económicos. Si el estudio,

además, va a tener un alto peso en el apoyo de la aprobación del nuevo fármaco tras su presentación en registro, entonces, la rentabilidad puede aumentar al permitir acortar el tiempo de lanzamiento comercial de este producto.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

- Cummings SW. Distributed databases for clinical data processing. *Drug Inf J* 1993; 27: 949-956.
- Chilvers CED, Fayers PM, Freedman LS, Greenwood RM, Machin D, Palmer N et al. Improving the quality of data in randomized clinical trials: the compact computer package. *Stat Med* 1988; 7: 1.165-1.170.
- Gillum TL, George RH, Leitmeyer JE. An autoencoder for clinical and regulatory data processing. *Drug Inf J* 1995; 29: 107-113.
- Jekel L, Barrett C, Gittleman D. PC data management for PMAs: one company's experience. *Appl Clin Trial* 1993; 2: 24-26.
- Korteweg M, Meyer P. Total quality management in clinical trials. *Appl Clin Trial* 1994; 3: 80-85.
- Lejeune P. Software in the management of clinical trials. En: Ruiz Ferrán J, Lahuerta Dal Ré J, Lardinnois R, editores. *Communication in pharmaceutical medicine: a challenge for 1992*. Barcelona: Prous Science Publishers, 1990; 303-308.
- Lionel DE. Multinational experience using remote data entry in clinical studies. *Drug Inf J* 1990; 24: 629-633.
- Reilly PA. Data management in a medical department. En: Ruiz Ferrán J, Lahuerta Dal Ré J, Lardinnois R, editores. *Communication in Pharmaceutical medicine: a challenge for 1992*. Barcelona: Prous Science Publishers, 1990; 299-302.
- Saltzman AM. MIS system for worldwide acquisition of remote clinical information. *Drug Inf J* 1987; 21: 335-352.
- Severe JB, Schooler NR, Lee JH, Haas G, Mueser KT, Rosen P et al. Ensuring data quality in a multicenter clinical trial: remote site data entry, central coordination and feedback. *Psychopharmacol Bull* 1989; 25: 488-490.
- Spiilker B, Crusan C, Pool J, Russell C, Fram D. New software technology for visualizing clinical trial data. *Drug News Perspect* 1992; 5: 298-305.
- Stokes TE. Clinical data management and remote data entry. *Drug Inf J* 1987; 21: 361-366.
- Tattersall AB, Ellis R. The use of a hand-held computer to record clinical trial data in general practice: a pilot study. *J Int Med Res* 1989; 17: 185-189.
- Van Bruwaene B, Dekeyser L, Stevens M. Integrated study automation: Computerization at the site of investigation. *Appl Clin Trial* 1993; 2: 26-33.
- Van Manen RP, Houthoff E. A central database with distributed off-line data entry and correction: the best of both worlds? *Drug Inf J* 1993; 27: 957-962.
- Young RA. A remote data entry system for international clinical trials. *Drug Inf J* 1986; 20: 271-274.

DISCUSIÓN

- P. OLIVELLA: Me gustaría saber si el pago al centro se incrementa por utilizar este sistema de *remote-monitoring* y, en segundo lugar, cómo se realizan las correcciones por parte del investigador cuando aparece un error en los datos.
- L. FERNÁNDEZ ARREGUI: No se pagó más al investigador dado que éste utiliza el mismo tiempo, o incluso menor, una vez se ha familiarizado con la introducción de los datos al ordenador. Sobre las correcciones me gustaría comentar que existen varios niveles de validación de los datos. El primero consiste en la detección de errores por parte del monitor, que transmite al centro por ordenador, fax o correo, un informe donde se especifican los cambios necesarios que el investigador debe corregir. A continuación, el monitor comprueba que las correcciones han sido convenientemente efectuadas, para pasar al segundo nivel de validación basado en la verificación con la historia clínica, antes de que los datos se transfieran al responsable del análisis estadístico.
- F. GARCÍA ALONSO: Ha dicho usted que este método facilita el análisis intermedio. Sin embargo, si el estadístico va recibiendo los datos según se introducen, existe un elevado riesgo de realizar tantos análisis intermedios como se crea conveniente. ¿Cómo se soluciona este problema? ¿Se prevé en el programa un ajuste del error alfa?
- L. FERNÁNDEZ ARREGUI: Lo desconozco.
- M.A. BELMONTE: Según mi experiencia en varios ensayos clínicos como investigador, en el proceso de recogida de datos se distinguirían dos fases. La primera consiste en la obtención de los datos durante el reconocimiento del paciente y la posterior transcripción en un cuaderno, para en segundo lugar proceder a su introducción en el ordenador. Me resulta difícil imaginar la manera de eliminar el cuaderno, borrador o algo parecido, e introducir directamente los datos, a menos que se disponga del ordenador en la misma consulta.
- L. FERNÁNDEZ ARREGUI: Se insiste a los investigadores en que el cuaderno sea la propia historia clínica, es decir, todo lo que se vaya a introducir en el ordenador tiene que estar en la historia clínica.
- M.A. BELMONTE: Pero dicho proceso de recogida de información tiene que estar perfectamente protocolizado, con unos formularios que sirvan de modelo para saber lo que se debe recoger en cada momento. Y en cualquier caso, ¿existe siempre una transcripción de datos?
- L. FERNÁNDEZ ARREGUI: A modo orientativo, se facilitan a los investigadores unas hojas modelo con las distintas pantallas para que las consulten en el momento de introducir los datos en la historia clínica. En realidad no se trata exactamente de una transcripción dado que no hay cuaderno de recogida de datos. Se recogen los datos en la historia clínica, con la precaución de que cualquier información que vaya a registrarse en las pantallas conste en dicha historia, para poderse así corroborar en caso de auditoría.
- M.A. BELMONTE: ¿Existe alguna supervisión por parte de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios u otra institución para asegurar que los datos entregados por el investigador han sido correctamente empleados en el análisis que realizan las empresas farmacéuticas?
- L. FERNÁNDEZ ARREGUI: Cualquier ensayo clínico es susceptible de ser auditado, sea por la propia compañía, por las autoridades sanitarias de nuestro país, o incluso por la FDA, si se trata de un producto a registrar en los EE.UU. Adicionalmente, ZENCA PHARMA imprime duplicados de los datos para el investigador, una vez han sido validados y verificados, a fin de que éste pueda revisarlos y firmarlos. Esta copia queda en el centro y otra vuelve a los archivos de nuestra empresa. Aunque nunca puede tenerse la certeza absoluta de la inexistencia de manipulación estadística, a una compañía farmacéutica no le interesa comercializar un fármaco que 3 años después haya de ser retirado del mercado. En este sentido, resulta mucho más rentable detener el desarrollo de cualquier medicamento en fases más tempranas.
- G. PÉREZ ALBARRACÍN: En primer lugar, al igual que ha manifestado Belmonte, considero que es bastante difícil que el soporte informático acabe sustituyendo al soporte impreso. Sobre el comentario que usted ha hecho de que este método es aplicable y válido principalmente en los estudios con abundante número de datos, ¿hasta qué punto pueden validar tal volumen de datos con la información que se consigna en las historias clínicas? En segundo lugar, usted ha comentado que se producía una única entrada de datos sobre la que se establecen las validaciones, sean de rango o de coherencia interna. En mi opinión, si este-

des no realizan una doble entrada de datos nunca podrán detectar otro tipo de errores que se hayan podido producir durante dicho proceso de introducción.

- L. FERNÁNDEZ ARREGUI: El riesgo de cometer errores siempre puede producirse, incluso cuando se emplean cuadernos de recogida de datos. En cuanto a la primera pregunta, sí que se pueden validar, puesto que no me refería a controles clínicos complejos, salvo la primera visita, sino más bien a que se practica gran número de controles de seguimiento en función de la progresión de la enfermedad. Aunque a la larga se trata de muchos datos por la gran cantidad de visitas, lo que es la validación en sí puede considerarse relativamente fácil, entendiéndolo como tal, primero verificar que no existan incongruencias y luego comprobar que dichos datos se encuentran en la historia clínica.
- J. GÉRVAS: En mi opinión y aunque la gente piense lo contrario, dentro de muy poco la creencia de que el inglés se impone va a desaparecer, dado que probablemente sucederá exactamente lo contrario. Las nuevas tecno-

logías permitirán que el usuario escriba los datos en su lengua y, en todo caso, el ordenador los procese en inglés. En segundo lugar, me gustaría comentar que, en general, todo lo que se ha presentado aquí puede simplificarse mucho más de lo que parece. No se debe disponer forzosamente de una habitación con un ordenador, puesto que existen muchísimos ordenadores de campo mediante los que registrar directamente los datos en lugar de en la historia clínica. Y, además, puede ser flexible, es decir, también se puede emplear el lápiz, mediante el cual se seleccionan las diferentes opciones que posteriormente serán leídas de una forma automatizada. Por lo tanto, las nuevas tecnologías nos van a permitir muchísima flexibilidad respecto al idioma, la forma de registro, etc. En referencia al último y acertado comentario de Belmonte, está publicada la recomendación en el *British Medical Journal* o en el *British Journal of General Practice* de solicitar los estudios con diseño en triple ciego, es decir, que sea una agencia independiente del que recoge o procesa los datos, quien los analice.

Un repaso rápido a la farmacoepidemiología y su aplicación en el estudio de reacciones adversas a medicamentos

L.A. García Rodríguez

CEIFE (Centro Español de Investigación Farmacoepidemiológica). Universidad Complutense. Madrid.

Introducción

La epidemiología es aquella ciencia que estudia la frecuencia y los determinantes de las enfermedades en las poblaciones humanas. Los estudios epidemiológicos se pueden dividir en estudios experimentales y observacionales, que son aquellos en los que el investigador no interviene en la asignación de la variable de exposición. Otra clasificación básica del tipo de estudio epidemiológico es aquella que separa los estudios descriptivos de los analíticos. Los primeros son aquellos que describen la distribución de un determinante (uso de medicamentos) en relación con persona, espacio, y tiempo. Los segundos son aquellos que investigan la asociación entre un determinado factor de riesgo (consumo de medicamentos) y estados de salud. Esta presentación se centra en los estudios analíticos observacionales.

La farmacoepidemiología es una subdisciplina de reciente aparición y puede ser definida como la aplicación del método y razonamiento epidemiológico en el estudio de los medicamentos como factor determinante de salud de las poblaciones. Desde una visión de salud pública, su principal objetivo es la evaluación del impacto que los medicamentos ejercen sobre el nivel general de morbilidad y mortalidad en nuestras poblaciones. Su campo abarca el estudio tanto de los efectos beneficiosos como de los efectos adversos de los medicamentos en las poblaciones humanas. La mayor contribución de la farmacoepidemiología al progreso del conocimiento científico ha sido, sin duda alguna, en el campo de la seguridad de los fármacos. Por consiguiente, la aplicación de la farmacoepidemiología como instrumento en la evaluación del perfil de seguridad de los medicamentos centrará la mayor parte del resto de este artículo.

El campo de investigación farmacoepidemiológica es muy amplio debido a la existencia del gran número de fármacos utilizados para el tratamiento de múltiples condiciones médicas. Además, es rara la enfermedad que no haya sido asociada al menos una vez con el uso de fármacos, recordando que no existe medicamento completamente inocuo. En un mundo ideal, uno desearía conocer el perfil cualitativo y cuantitativo completo de la seguridad de todos los fármacos comercializados.

Reacciones adversas: clasificación y tipo de estudios

Los efectos adversos de los fármacos se pueden clasificar según tres parámetros: latencia, frecuencia y gravedad.

La latencia se refiere al período de inducción entre el comienzo del tratamiento y la aparición de reacciones adversas. Un efecto adverso agudo se presenta poco tiempo tras el comienzo del tratamiento (reacción anafiláctica). Un efecto adverso crónico requiere un tratamiento prolongado (tromboembolismo venoso). Existen otros efectos adversos que ocurren a lo largo de todo el período de tratamiento (toxicidad gastrointestinal). Por último, algunas reacciones adversas a medicamentos (hepatotoxicidad) pueden ser de aparición aguda como consecuencia del uso de ciertos fármacos (halotano), o crónica en asociación con otros fármacos (sulfasalacina).

La frecuencia de los efectos adversos de los medicamentos es un elemento clave para la selección del método epidemiológico que se va a utilizar en la evaluación de la seguridad de los fármacos. Arbitrariamente se pueden clasificar los efectos adversos como frecuentes cuando

presentan una incidencia superior a uno por 1.000 usuarios (exantema debido al uso de ampicilina) y raros cuando la incidencia es inferior a uno por 10.000 usuarios (discrasias sanguíneas debidas al uso de AINE). Las técnicas tradicionales como los estudios de campo se usan principalmente para estudiar los efectos adversos frecuentes. Los efectos adversos cuyo riesgo oscila entre uno por 1.000 y uno por 10.000 usuarios son aquellos en los que se está dedicando actualmente la mayor parte de recursos en la investigación farmacoepidemiológica. Sólo en contadas ocasiones, las técnicas tradicionales han permitido evaluar este tipo de riesgos, siendo éste el campo más indicado para la utilización de nuevas fuentes de información como son las bases de datos automatizadas. En cuanto a los efectos adversos raros, su evaluación era imposible hasta la llegada de aquéllas.

La gravedad de los efectos adversos abarca a todo el espectro de condiciones patológicas, desde un simple dolor de cabeza a reacciones que pueden resultar en la muerte del paciente (fallo hepático fulminante). Los efectos adversos leves (variables *soft*) se estudian generalmente en los ensayos clínicos, a condición de que tengan una frecuencia relativamente alta. Los efectos adversos graves (variables *hard*), definidos como aquellos que llevan al paciente a consultar a un médico, o a ser ingresado en un hospital, son los que más se prestan a ser estudiados con el diseño de estudio observacional. Los efectos adversos también se pueden subdividir entre reacciones con un componente orgánico y reacciones con un componente funcional. Son más fáciles de estudiar enfermedades que tienen un claro componente orgánico con una sintomatología obvia como la ginecomastia, que aquellas con un componente mayoritariamente funcional y escasa sintomatología como la neutropenia.

La información sobre la seguridad de los fármacos procede principalmente de tres fuentes de datos. Los ensayos clínicos pueden ofrecer estimadores del riesgo exclusivamente para los efectos adversos frecuentes originados en una población muy seleccionada y tal vez poco representativa de la población general tratada. En los años sesenta, surgieron los primeros programas nacionales de notificaciones voluntarias. La finalidad primordial de estos sistemas es la de servir como una red de vigilancia sobre las reacciones adversas de los medicamentos dando señales de alarma que necesitan un análisis exhaustivo individual. Las virtudes y las limitaciones de este sistema son de sobra conocidas.

Brevemente, su fuerza reside en monitorizar a poblaciones enteras y su principal defecto radica en el sesgo de notificación. El origen de la farmacoepidemiología procede de la intención de ir más allá de los ensayos clínicos, así como de ofrecer un contexto cuantitativo en el que la información aportada por las notificaciones espontáneas pueda ser interpretada con rigor científico. Los dos diseños de estudio más frecuentemente utilizados en farmacoepidemiología son el estudio de casos y controles y el estudio de cohortes. Cuando existe preocupación acerca del riesgo asociado con varias patologías, el estudio de cohortes es el diseño preferido, y consiste en la identificación y seguimiento de un grupo de personas expuestas a los fármacos sometidos a estudio y de otro grupo de personas no expuestas a estos fármacos durante períodos lo suficientemente largos. Este diseño ofrece la posibilidad de estimar tanto el riesgo absoluto como el riesgo relativo asociado con determinados fármacos. Cuando existe una preocupación acerca de un determinado efecto adverso, lo habitual es realizar un estudio de casos y controles. En primer lugar se identifican casos de un tipo de patología en una población bien definida y se selecciona una muestra aleatoria de controles (sujetos con riesgo de desarrollar la patología en estudio) en esa misma población fuente. Después, se recoge información sobre el consumo farmacéutico anterior a la fecha de la enfermedad en los casos y su correspondiente fecha en los controles para calcular estimadores de riesgo relativo asociado con múltiples medicamentos.

Estudios farmacoepidemiológicos y bases de datos

Los dos criterios clave para evaluar la validez de un estudio farmacoepidemiológico son los mismos que los de cualquier estudio epidemiológico: una medición completa y precisa de las variables de exposición (principalmente del consumo farmacéutico) y un error de clasificación mínimo de las variables resultantes (efectos adversos sometidos a estudio). Además, a menudo se requiere información sobre variables de confusión importantes para poder interpretar correctamente los resultados de los estudios farmacoepidemiológicos. Los estudios farmacoepidemiológicos se pueden clasificar en orden creciente según la complejidad de la investigación: 1) las variables resultantes y de exposición son medidas adecuadamente y existe poca confusión. En estos estudios, los resultados pueden

ser interpretados con suficiente confianza; por ejemplo, riesgo de malformaciones congénitas (focomelia) y consumo de talidomida durante el embarazo, o el síndrome óculo-mucocutáneo asociado con el consumo de practolol; 2) la identificación y la medición de las variables resultantes y de exposición resultan problemáticas y/o existen algunas variables de confusión que deben ser ajustadas adecuadamente. Es preciso interpretar estos estudios con mayor cautela; por ejemplo, el riesgo de hemorragia gastrointestinal asociado con el consumo de AINE, o la hepatotoxicidad de ciertos antibióticos (compuesto de amoxicilina y ácido clavulánico), y 3) en este último caso, además, los sesgos de confusión son de tal magnitud que su ajuste resulta una labor casi inalcanzable. La interpretación de estos estudios está siempre presidida por un aura de incertidumbre; por ejemplo, la depresión inducida por el uso de bloqueadores β -adrenérgicos, o el riesgo de muerte súbita en los asmáticos asociado al uso de agonistas β_2 -adrenérgicos. En esta circunstancia donde es imposible prevenir metodológicamente los sesgos de confusión, sólo un ensayo clínico aleatorizado de suficiente magnitud y éticamente aceptable puede proporcionar la respuesta.

La innovación más sobresaliente de estas últimas décadas en farmacoepidemiología ha sido, sin duda alguna, la utilización de las bases de datos automatizadas para la investigación de los efectos de los medicamentos. Los avances incesantes en el mundo de la informática y la creciente oferta de datos informatizados sanitarios han significado un salto cualitativo en la eficiencia de recogida de la información necesaria para la realización de estudios epidemiológicos sobre la seguridad de los medicamentos. La creación de unidades de investigación cuya principal actividad es la validación y el trabajo con estos datos fue el último eslabón en el proceso de consolidación de las bases de datos automatizadas como una de las herramientas más utilizadas en la farmacoepidemiología moderna. Entre los pioneros, cabe destacar al *Boston Collaborative Drug Surveillance Program* (BCDSP) que contribuyó en los años setenta al desarrollo de la primera base polivalente (*multipurpose*) de datos sanitarios. El seguimiento de cohortes con más de 10.000 usuarios de un medicamento dejó de ser una entelequia y las respuestas a un gran número de preguntas empezaron a verse publicadas en numerosos artículos. Algunos ejemplos de estas bases de datos incluyen las bases de datos de organizaciones privadas proveedoras de asis-

tencia sanitaria (*Group Health Cooperative* de Puget Sound en los EE.UU.), datos administrativos centralizados por organismos gubernamentales (la provincia de Saskatchewan en Canadá, o la región de Friuli-Venezia Giulia en Italia) o archivos de historias clínicas de la población atendida por médicos de asistencia primaria (*General Practice Research Database* [GPRD] en Gran Bretaña).

Son imprescindibles tres tipos de datos en una base de datos automatizada para su uso en la investigación epidemiológica. Estos datos son los referentes a las estadísticas demográficas, al consumo medicamentoso y a los acontecimientos clínicos. Los datos demográficos deben incluir la fecha de nacimiento, el sexo, el período de seguimiento en la base de datos y el estado vital. Los datos sobre uso medicamentoso deben incluir la descripción del fármaco, la cantidad prescrita, la dosis, la forma de presentación y la fecha de prescripción. Los datos clínicos deben contener los diagnósticos relacionados con ingresos hospitalarios e idealmente también aquellos relacionados con consultas a especialistas. Es importante que la información esté estructurada de tal forma que sea posible reconstruir con una única clave personal de identificación (p. ej., tarjeta individual sanitaria) el historial cronológico de todos los datos por individuo. La medición de la exposición a los medicamentos con prescripción-receta tiene mayor exactitud y fiabilidad cuando es extraída a través de archivos informatizados que a través de entrevistas o de información contenida en las historias clínicas. Sin embargo, la validez y lo completo de la información clínica se presentan como el mayor reto al trabajar con bases de datos automatizadas. Le corresponde siempre al investigador convencer al público de la validez de los diagnósticos registrados en la base de datos, y son pocos los casos en donde esto sea posible sin tener acceso a los datos originales contenidos en los informes clínicos manuales.

Estudio con la *General Practice Research Database*

A continuación, se presenta con brevedad un estudio realizado con la base de datos de GPRD. A finales de la década de los ochenta, médicos generales empezaron a informatizar su consulta en varios países. Concretamente en el Reino Unido, las características del sistema nacional de salud británico son tales, que los médicos generales disponen en sus consultas de toda la

información clínica relevante sobre la población atendida. El médico generalista posee un archivo personal para cada persona atendida con un registro exhaustivo de sus recetas, consultas médicas y hospitalizaciones. Una compañía inglesa, Vamp Health, desarrolló y comercializó una aplicación informática mediante la que el médico pasaba a informatizar la mayor parte de la información clínica que previamente se guardaba en documentos.

El sistema permite registrar de forma estandarizada los datos demográficos del paciente, sus prescripciones y todos los diagnósticos clínicos. Además, existe un campo de texto libre para registrar información adicional relativa al paciente. El sistema fue validado a partir del año 1990 y desde entonces se ha recogido la información procedente de unos 2.000 médicos generalistas que cubre aproximadamente una población cercana a los 4.000.000 de personas. Actualmente, el sistema es mantenido por una agencia dependiente del Departamento de Salud.

El objetivo de este estudio fue obtener una estimación del riesgo de afectación hepática aguda relacionada con 2 antibióticos de amplia utilización, la amoxicilina y el compuesto de amoxicilina/ácido clavulánico, así como evaluar la contribución de ciertos factores de riesgo en la ocurrencia de daño hepático agudo. Se utilizó un diseño de estudio de cohortes retrospectivo. La cohorte de usuarios de amoxicilina estudiada abarcó 360.333 pacientes y la de amoxicilina/ácido clavulánico 93.433 pacientes que recibieron al menos una prescripción de estos fármacos entre enero de 1991 y diciembre de 1992. La ventana de exposición fue definida como el período de tiempo que se extiende hasta un máximo de 45 días después de cada prescripción. La duración del consumo fue definida como el número de prescripciones consecutivas (con un intervalo máximo entre una y otra de 45 días). Para clasificar a una persona como caso de afectación hepática, se utilizaron los criterios de función hepática publicados como resultado de una reunión de expertos. El daño hepático se consideró agudo cuando el proceso se resolvió en el plazo de 6 meses. Se identificaron todas las personas con un código OXMIS para daño hepático en la base de datos. El historial médico informatizado de estas personas, excluyendo datos sobre uso de medicamentos, fue revisado manualmente. En este proceso, se excluyeron los pacientes en quienes no se confirmó el diagnóstico codificado de daño hepático, así como los pacientes que pre-

sentaban una de las siguientes patologías concomitantes: hepatitis viral, colecistitis, cáncer de hígado y de las vías biliares.

Al final, quedaron 177 pacientes para quienes se procedió a obtener toda la información disponible en la consulta del médico generalista relacionada con el acontecimiento identificado (con un interés especial para los valores de función hepática). En los documentos enviados, toda identificación personal, así como la información sobre la prescripción se suprimió antes de ser revisados. Después de la revisión, 35 pacientes fueron clasificados como casos de daño hepático agudo, de quienes 17 fueron hospitalizados. La tasa de incidencia de daño hepático agudo asociada con el uso de amoxicilina fue de 0,3 por 10.000 prescripciones (IC del 95%, 0,2-0,5), y de 1,7 por 10.000 (IC del 95%, 1,1-2,7) con el compuesto de amoxicilina/ácido clavulánico. El riesgo relativo de daño hepático agudo asociado con amoxicilina/ácido clavulánico respecto a amoxicilina fue de 6,3 (IC del 95%, 3,2-12,7). Entre los expuestos a amoxicilina/ácido clavulánico, el riesgo fue tres veces mayor en tratamientos prolongados que después de la primera prescripción. El riesgo también se incrementó con la edad. La mayoría de los casos expuestos (76%) a amoxicilina/ácido clavulánico presentaron una lesión de tipo colestático. En conclusión, el uso del compuesto amoxicilina/ácido clavulánico se asocia a un mayor riesgo de hepatitis aguda que el uso de amoxicilina. El riesgo absoluto mayor se encuentra entre las personas de edad avanzada que reciban varias prescripciones consecutivas de amoxicilina/ácido clavulánico con una tasa de incidencia superior a uno por 1.000 usuarios. La utilidad del presente estudio estriba en que permite elaborar directrices para un uso más racional y seguro del compuesto de amoxicilina y ácido clavulánico. En este caso, la prescripción de amoxicilina en un grupo de 10.000 pacientes en vez de amoxicilina/ácido clavulánico evitaría la aparición de 2 casos de hepatitis.

Conclusiones

Para finalizar, cabe mencionar varios factores que deben ser tenidos en cuenta al decidir cuándo realizar un estudio farmacoepidemiológico. Entre ellos, se deben mencionar los siguientes: magnitud y gravedad del riesgo asociado con el medicamento, novedad del medicamento, características de la población sometida a tratamiento y disponibilidad de fuen-

tes de datos y de personal de investigación con experiencia.

La investigación farmacoepidemiológica, por medio de la identificación de pacientes con un alto riesgo de sufrir reacciones adversas a los medicamentos y la separación de la población tratada en grupos de bajo y alto riesgo, ofrece al colectivo médico la posibilidad de prescribir fármacos con una confianza razonable en un grupo, y de tener un cuidado especial en el tratamiento farmacológico del otro. En resumen, la contribución esencial de la farmacoepidemiología es la de disminuir la incertidumbre y ayudar al uso seguro y beneficioso de los medicamentos en nuestra sociedad.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

García Rodríguez LA, Jick H. Comparison of the risk of gynaecomastia associated with cimetidine, omeprazole and other anti-ulcer medications. *BMJ* 1994; 308: 503-506.

García Rodríguez LA, Jick H. The risk of upper gastrointestinal bleeding and/or perforation associated with individual nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet* 1994; 343: 769-772.

García Rodríguez LA, Walker AM, Pérez Gutthann S. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and gastrointestinal hospitalizations in Saskatchewan: a cohort study. *Epidemiology* 1992; 3: 337-342.

García Rodríguez LA, Stricker BH, Zimmerman HJ. Risk of acute liver injury associated with the combination of amoxicillin and clavulanic acid. *Arch Int Med* 1996. En prensa.

Jick H, Jick SS, Derby LE. Validation of clinically important information recorded on a general practitioner-based computerized data resource in the U.K. *BMJ* 1991; 302: 766-768.

Ray WA, Griffin MR. Use of Medicaid data for pharmacoepidemiology. *Am J Epidemiol* 1989; 129: 837-849.

Sigler C, Cygan R, Van de Carr S. 1980 to 1990 English language bibliography of pharmacoepidemiologic research using computerized administrative databases. *J Clin Res Pharmacoepidemiol* 1992; 6: 313-326.

Walker AM, García Rodríguez LA, Pérez Gutthann S. La epidemiología y la industria farmacéutica. *Med Clin (Barc)* 1992; 98: 465-468.

DISCUSIÓN

M. PORTA: Me gustaría, en primer lugar, felicitar a vuestro grupo por la contribución en la utilización de bases de datos aplicadas a la farmacoepidemiología. Dicha labor ha supuesto un progreso sustancial en España y, a la vez, una novedad muy importante respecto a la situación que hace unos años analizábamos en esta misma sala en el marco de la reunión de la Fundación Dr. Antonio Esteve dedicada al ensayo clínico. Un tema clásico al pensar sobre las bases de datos ha sido el de la disponibilidad de información sobre los posibles factores de confusión. ¿Podría usted comentarnos cómo se solventan estas limitaciones? Tal vez ello sea posible mediante la obtención de la información requerida o de ciertas estrategias metodológicas. Una segunda pregunta se refiere a las áreas sustantivas de la farmacología en las que, a tu juicio, las bases de datos han ejercido un papel primordial durante los últimos años. Pregunto por aquellas en las que cuestiones clínicas de gran interés han podido ser abordadas y resueltas mediante la utilización de bases de datos.

L.A. GARCÍA RODRÍGUEZ: En parte, usted ya ha respondido a la primera pregunta. Aunque algunas bases de datos sí disponen de informa-

ción sobre tabaco, alcohol u obesidad, factores de confusión similares han sido siempre el punto débil de muchas de ellas. En el caso de que una variable de confusión dificulte de forma importante la interpretación de los resultados del estudio, se procede a realizar un análisis reducido específico de estos datos. Ello es posible siempre que se trate de pocos pacientes, obteniéndose la información a través de cuestionarios orientados a las variables que deseamos recoger. A veces, el peso de la variable de confusión de una determinada base de datos es tan importante que impedirá la realización del estudio. Respecto a su segunda pregunta, y por mi actividad profesional, pienso que una de las mayores contribuciones de las bases de datos a la farmacología la ha aportado el área de la seguridad de los medicamentos. Quizá cabría esperar que en el futuro se analice cómo utilizar bases de datos para estudiar la eficacia o para realizar, con mayor validez, estudios descriptivos sobre medicamentos. A pesar de todo, las bases de datos han sido y siguen siendo infrutilizadas, probablemente debido a los problemas metodológicos implicados en su empleo y a la falta de financiación para la in-

investigación con dichas bases de datos. Es primordial entender el mecanismo por el que se ha obtenido la información, y ser consciente de que, salvo en contadas ocasiones, muchas bases de las que disponemos no han sido creadas para investigar.

A. SALINAS: Quisiera agradecer vuestra aportación a la metodología de la que muchos hemos aprendido a la hora de aplicarla a estudios incluso de otros ámbitos. En su presentación, usted ha comentado que a partir del grupo de enfermos inicialmente incluido, se descartó un número de casos gracias a la posibilidad de revalidar los datos de la historia clínica. ¿La inclusión inicial de estos pacientes fue consecuencia de una mala técnica de los que recogieron los datos o fue por insensibilidad del sistema?

L.A. GARCÍA RODRÍGUEZ: Se trata de una base de datos donde la información es introducida por médicos que la obtienen directamente de sus pacientes. Lo único que sucede a veces, es que dichos datos pueden presentar ciertas imprecisiones justificables por el propio acto médico en sí, o por su posterior codificación. En el momento de introducir un diagnóstico en la base de datos, difícilmente se conoce cuál será la posterior aplicación de este dato. Incluso a veces, puede ser que la primera anotación en la base de datos sea únicamente una orientación diagnóstica a confirmar posteriormente con determinadas pruebas específicas que se solicitan en aquel momento. Además, los datos deben simplificarse para una más fácil codificación. Por lo tanto, aunque sí puede hablarse de ciertas limitaciones, no lo consideraría como un problema de técnica inapropiada de los que introducen la información.

F. DE ABAJO: Ante todo querría unirme a las felicitaciones precedentes porque me parece que su trabajo está abriendo brecha en algo que se está gestando en nuestro país y que puede ser muy importante en el futuro. En relación con la información sobre la exposición a fármacos, mencionaba usted que probablemente es la que está mejor recogida comparativamente a los estudios tradicionales. Sin embargo, siempre se ha achacado a este tipo de estudios la dificultad en recoger información sobre automedicación. ¿Existe alguna base de datos que esté recogiendo esta información?, y ¿puede ser un obstáculo el hecho de no disponer de ella, por ejemplo, en estudios de hemorragia digestiva y antiinflamatorios? Una segunda cuestión que me preocu-

pa bastante más está relacionada con la resistencia en aceptar los resultados que emanan de estos estudios, como sucede con todas las cosas nuevas, por parte de determinados expertos y autoridades sanitarias. ¿Cuál es su opinión sobre el grado de aceptación de los datos que proporcionan los estudios epidemiológicos sobre bases de datos por parte de las autoridades reguladoras?

L.A. GARCÍA RODRÍGUEZ: El tema de la automedicación constituye otra de las limitaciones de las bases de datos. A diferencia de lo que sucedía con el problema de los factores de confusión, no existe un método válido que permita recuperar la información sobre automedicación. Por ello, suelen estudiarse campos en los cuales este factor tiene poca influencia o en los que existen datos, obtenidos con otros estudios, que permiten asegurar que la automedicación no constituye un factor de confusión importante, o en todo caso, que su distribución es proporcional sobre los distintos grupos de comparación. Con referencia al segundo tema, aunque se ha apreciado cierta resistencia a aceptar los datos obtenidos con este tipo de estudios, últimamente se observa una clara tendencia por parte de las autoridades reguladoras a utilizar datos de los estudios epidemiológicos como información adicional sobre los medicamentos. Incluso se ha dado el caso, en Inglaterra, por ejemplo, y con los contraceptivos hormonales, de adoptarse ciertas medidas limitando el uso de fármacos a partir de resultados obtenidos mediante bases de datos.

M.A. BELMONTE: Me gustaría saber su opinión sobre un proyecto de seguimiento epidemiológico establecido en Francia mediante Minitel, donde se registraban las enfermedades transmisibles y permitía analizar, en el mismo momento, la extensión de determinadas epidemias. De forma semejante, ¿se podría crear una base de datos de farmacovigilancia permanente mediante Internet u otro sistema similar?

L.A. GARCÍA RODRÍGUEZ: La segunda pregunta la podría responder De Abajo mucho mejor que yo. En cuanto al sistema francés que ha comentado lo desconozco, pero por lo que ha mencionado es algo diferente a los que he presentado anteriormente, que contienen datos que han sido informatizados a partir de un momento determinado, pero que ya se recogían anteriormente con el sistema clásico impreso de seguimiento del paciente.

M. PORTA: En España, en los últimos lustros, se ha producido un importante progreso en la in-

investigación, aunque parece que no existe todavía una conexión entre ésta y la práctica asistencial tan estrecha como sería deseable. Ello significa que no debemos conformarnos únicamente con la publicación de los resultados, sino que se debe ir más allá avanzando en la difusión de los resultados y su integración en la práctica profesional. Relacionado con todo ello, cabría mencionar la importancia de una metodología que todavía no se ha comentado hoy, la del metaanálisis, así como ese interesante proyecto llamado «Colaboración Cochrane». Esta iniciativa, a partir de bases de datos, pretende sintetizar la información científica para ofrecer más elementos sólidos de decisión al médico asistencial.

J. GÉRVAS: Otro tema que no se ha comentado es el de la base de ensayos clínicos que se está creando en España, como algo realmente excepcional. Aprovecho la ocasión para preguntar si se conoce algún otro ejemplo como el del dietilestilbestrol, es decir, que a partir del empleo del fármaco deba esperarse otra generación para observar los efectos adversos. ¿Podrían las bases de datos prevenir los errores que se cometieron, o estaríamos igual de indefensos?

M.A. BELMONTE: Este tema estaría relacionado con el desarrollo de bases de datos de seguimiento longitudinal de pacientes con enfermedades crónicas. A partir de datos de visitas individuales, se puede recoger información de los pacientes para posteriormente realizar estudios longitudinales con toda la información acumulada durante años. Un ejemplo de ello sería el Proyecto ARAMIS (*Arthritis Rheumatism & Aging Medical Information System*) de los EE.UU. sobre enfermedades reumáticas (20.000 pacientes a lo largo de 15 años). Aunque casos concretos y excepcionales como el del dietilestilbestrol son siempre muy difíciles de prever, las bases de datos pueden proporcionar información general sobre determinados aspectos de interés de muchas enfermedades.

M. PORTA: Para responder a Juan Gervas diría que sí es posible, al menos en teoría, pero que en la práctica siempre dependerá de la sagacidad y la astucia de los clínicos. Si partimos de buenos registros informatizados, y cumpliéndose una serie de condiciones inherentes a la enfermedad objeto de interés, las bases de datos pueden ayudarnos de forma considerable a resolver problemas como los que se han comentado, pero siempre necesitaremos al profesional capaz de reflexionar críticamente sobre lo que ve, intuye e ignora (sí,

capaz de percibir las fronteras de su ignorancia) en el día a día. Por añadidura, un epidemiólogo que sepa metodología nunca estará de más.

F. DE ABAJO: Es preciso recordar que todo estudio parte de una hipótesis, y que a partir de ella los nuevos sistemas te ofrecen más información y de una manera más rápida.

J. GÉRVAS: Estoy de acuerdo con este planteamiento, pero me refería a que existen problemas tan inesperados que no pensamos en ellos. Preguntaba por sistemas inteligentes bien desarrollados que ayudaran a despertar el interés hacia determinados aspectos de la investigación que pasan desapercibidos.

S. PÉREZ GUTTHANN: Hoy se han presentado ejemplos muy específicos sobre bases de datos, que pueden llevar a interpretar que existen más limitaciones que ventajas con su empleo. Sin embargo, como usuaria de bases de datos automatizadas para el estudio de reacciones adversas, puedo garantizar que permiten resolver problemas de una forma rutinaria que serían imposibles de solventar por otros métodos.

J. BIGORRA: Debemos felicitarnos de que personas como García Rodríguez y Pérez Gutthann hayan decidido regresar a España, lo que ha permitido la posibilidad de conocer la tecnología de bases de datos automatizadas y su aplicación a estudios de farmacoepidemiología en nuestro país. Sin embargo, dado que dependemos de bases de datos de otros países, siempre estaremos limitados a evaluar medicamentos que estén comercializados en estos países, sin poder analizar productos que únicamente se empleen en nuestro país. Además tanto los hábitos tóxicos y dietéticos como la automedicación y el clima, son muy distintos entre un país y otro. Partiendo de que España dispone de un sistema sanitario de amplia cobertura, ¿qué es lo que impide que se empiece a crear ya una base de datos de este tipo en nuestro país?

A. SALINAS: Nosotros empezamos hace 5 años con esta idea de obtener una base de datos clínica para la investigación retrospectiva y prospectiva. Los principales factores que impiden una adecuada puesta en marcha de este sistema dependen, como se ha mencionado, tanto del médico como de la administración. Desde la dificultad de escribir a máquina del propio médico y el miedo al ordenador, hasta la dificultad de disponer de dotaciones adecuadas, tanto para la inversión inicial como para su mantenimiento.

Bases de datos de medicamentos y monitorización de la prescripción terapéutica

C. Zara Yahni

Regió Sanitària Barcelona Ciutat. Servei Català de la Salut.

Introducción

La tendencia continua al incremento del consumo farmacéutico en el ámbito de la atención primaria suele relacionarse con los cambios demográficos, la mejora en la detección y tratamiento de enfermedades asintomáticas, el desarrollo tecnológico y científico que conduce a la obtención de nuevas moléculas, el desplazamiento desde la medicina hospitalaria a la atención primaria y los cambios socioeconómicos entre otros factores^{1,2}. Con estas consideraciones parece importante disponer de instrumentos que permitan conocer la situación y realizar los análisis e intervenciones pertinentes.

La constante innovación en el tratamiento de muchas enfermedades sitúa al prescriptor en una difícil situación para conocer y evaluar los recursos farmacológicos disponibles. El proceso de registro de un fármaco no proporciona la información necesaria a los prescriptores para realizar una selección informada entre fármacos similares³. Un sistema de información debe proporcionar datos que sean útiles en el proceso de toma de decisiones. En los últimos años se ha promovido desde diversas administraciones sanitarias, la realización de estudios de evaluación del uso de los medicamentos. Este es el caso del *Omnibus Budget Reconciliation Act* (OBRA 1990)⁴, que afecta a los tratamientos instaurados en el Medicaid y que exige el establecimiento de programas de este tipo como instrumento para proporcionar información sobre los perfiles de prescripción, interpretarlos en relación a unos criterios preestablecidos y detectar problemas con el objetivo de prevenir o minimizar la prescripción inadecuada⁵. Estos programas tratan de asegurar un uso más eficiente de los medicamentos, aumentando la salud del paciente y disminuyendo el gasto innecesario⁴. Sin embargo, el impacto económico de estos programas puede ser tanto positivo como negativo, y no deberá interpre-

tarse aisladamente como un indicador de la bondad del programa si no va acompañado de otras informaciones como la modificación del estado de salud del paciente, y el impacto sobre otros gastos sanitarios, dada la estrecha relación entre ellos. Si bien entre los objetivos del OBRA 1990 se encuentra la detección del fraude y abuso, también se incluye la identificación del uso inadecuado o innecesario y su reducción mediante actividades de educación dirigidas a los profesionales sanitarios⁴.

Algunos autores consideran que los sistemas o procesos que ayuden al prescriptor a obtener, entender y organizar la información sobre la utilización de los medicamentos son más útiles que incrementar los estudios de farmacología durante el periodo universitario⁶.

Un elemento de gran impacto para posibilitar este tipo de estudios son las bases de datos de prescripción. En esta exposición se abordarán, exclusivamente, los aspectos relacionados con la utilización de las bases de datos en el análisis y la evaluación del uso de los medicamentos en el medio extrahospitalario.

Características de las bases de datos de prescripción

Las bases de datos de prescripción de origen administrativo son el resultado de un proceso de facturación entre el proveedor que dispensa los medicamentos y el organismo que los financia.

La utilización de estas bases de datos presenta algunas ventajas como su bajo coste, en la medida que su creación responde a un proceso de facturación y se aprovechan los datos recogidos para una finalidad distinta. En general, no son de ámbito muestral sino poblacional y permiten obtener la información actualizada con relativa rapidez (aproximadamente 2 meses es el tiempo que dura el proceso de facturación).

De especial interés para algunos estudios es la no introducción de sesgos de entrevistador⁶ y que pueden usarse retrospectiva y prospectivamente.

El hecho de utilizar datos que no han sido recogidos específicamente para responder a los objetivos planteados en un estudio, comporta ciertas restricciones en los datos disponibles que limitan la utilidad de la información. Por ejemplo, no suelen incluir información sobre la indicación para la que ha sido administrado el medicamento^{5,7}. Algunas bases de datos incluso carecen de los datos de identificación del paciente, lo que impide realizar estudios de seguimiento de la terapéutica. Otra de sus desventajas es que en la mayoría de las ocasiones sólo incluyen la prescripción que es financiada por el sistema.

La cuestionable validez de la información es una de las limitaciones más citadas. Muchos de los datos se entran manualmente y ello puede introducir errores. Los sistemas de lectura en código de barras o escáner pueden mejorar la calidad de los datos. Por otro lado, algunos estudios realizados que analizan este aspecto afirman que los datos demográficos y los del medicamento, aunque con limitaciones en lo relativo a la dosificación y duración del tratamiento⁸, suelen ser correctos y no así los relacionados con los diagnósticos⁹.

Utilidades potenciales de las bases de datos de prescripción

Entre las posibles utilidades que se señalan en la explotación de dichas bases de datos, destacan⁷: 1) análisis descriptivo sobre la utilización de medicamentos; 2) evaluación de la idoneidad de los tratamientos, y 3) diseño y evaluación de intervenciones para mejorar la prescripción.

Análisis descriptivo sobre la utilización de medicamentos

La mayoría de las bases de datos de facturación permiten exclusivamente generar datos estadísticos y estudios descriptivos sobre perfiles de prescripción¹⁰. La información de que suele disponerse en estas bases de datos es:

1. Medicamento, dosis, forma farmacéutica y vía de administración.
2. Número de envases.
3. Coste, incluyendo aportación.
4. Datos del prescriptor (nombre, número de colegiado, centro de trabajo, especialidad).

5. Datos de la farmacia dispensadora (nombre y número de farmacia).

6. Datos del paciente (nombre, sexo, edad).

7. Fecha de prescripción y dispensación.

Es el caso de la base de datos de facturación que mantiene el *Servei Català de la Salut* en la que se incluyen datos de los fármacos dispensados, médicos prescriptores y farmacias dispensadoras, pero no incluye los datos de identificación del paciente. Otras bases de datos de características similares son la *Prescription Pricing Authority* en Gran Bretaña, *National Corporation of Pharmacies* en Suecia y el *America's National Prescription Audit* (IMS), entre otras². Estos datos permiten, básicamente, análisis descriptivos pero no por ello son menospreciables y su utilidad abarca desde la posibilidad de establecer presupuestos de gasto en un determinado ámbito hasta la realización del seguimiento del consumo de un determinado fármaco. Son el tipo de estudios que se realizan en la comunidad europea, a gran escala (regional, nacional o internacional) y que resultan poco costosos. En ocasiones su observación es suficiente para generar ciertas preguntas como por ejemplo el porqué de las diferencias observadas en distintos entornos¹¹.

A continuación, presentamos algunos ejemplos de posibles explotaciones a partir de la base de datos del *Servei Català de la Salut*. Los datos, en los primeros 2 casos, se presentan en dosis diarias definidas por 1.000 habitantes y día, unidad que se interpreta como la fracción de la población que recibe tratamiento con un determinado fármaco. Esta unidad permite la comparación de consumos en el tiempo y con distintos ámbitos geográficos².

*Distribución del consumo en un grupo farmacológico: antibacterianos*¹³. El objetivo es observar cómo varía la distribución del consumo de antibióticos a lo largo del tiempo entre los diferentes grupos y disponer de información sobre las dosis/1.000 habitantes/día en nuestro medio. Se observó un importante incremento del consumo de antibióticos de reciente comercialización y una disminución de penicilinas (fig. 1).

*Evolución en el consumo de un grupo farmacológico: analgésicos opiáceos*¹⁴. La eliminación de las históricas trabas administrativas para la obtención de analgésicos opiáceos y la introducción de la nueva receta de estupefacientes hacía suponer que se producirían cambios en

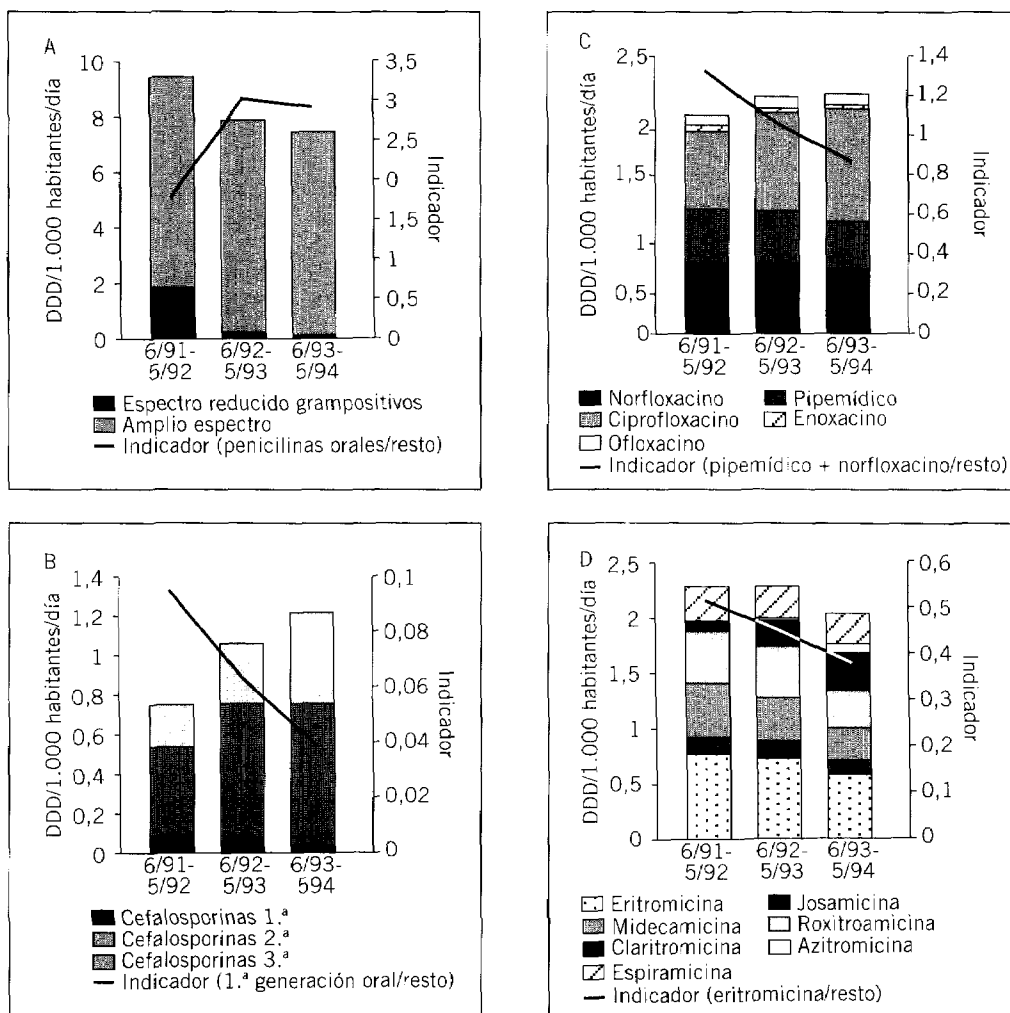


Fig. 1. Evolución del consumo de antibióticos. Región Sanitaria Barcelona Ciutat (julio 1991/mayo 1994); DDD: dosis diarias definidas. A: distribución del consumo de penicilinas. B: distribución del consumo de cefalosporinas. C: distribución del consumo de las quinolonas. D: distribución del consumo de los macrólidos.

el consumo de estos fármacos con posterioridad a su puesta en funcionamiento. Se analizó también la evolución de otros analgésicos que también podían utilizarse en el tratamiento del dolor. A pesar de que se observó un incremento del 47,7% en el consumo de morfina y metadona en el período posterior a la implantación de la nueva receta (fig. 2), se sugiere que el consumo de estos fármacos sigue siendo inferior a las necesidades reales, a partir de la información disponible sobre enfermos terminales que requerirían dichos tratamientos. Se estima

que 1,4 personas de cada 1.000 habitantes, requerirían un tratamiento con analgésicos opiáceos¹⁴ cuando las dosis por 1.000 habitantes y día de este grupo son de 0,4 dosis/1.000 habitantes/día. Si bien pueden existir otras fuentes de suministro de estos fármacos, parece adecuado investigar en profundidad esta cuestión.

Seguimiento de una medida administrativa sobre financiación del medicamento: ley de financiación selectiva¹⁵. La observación de una

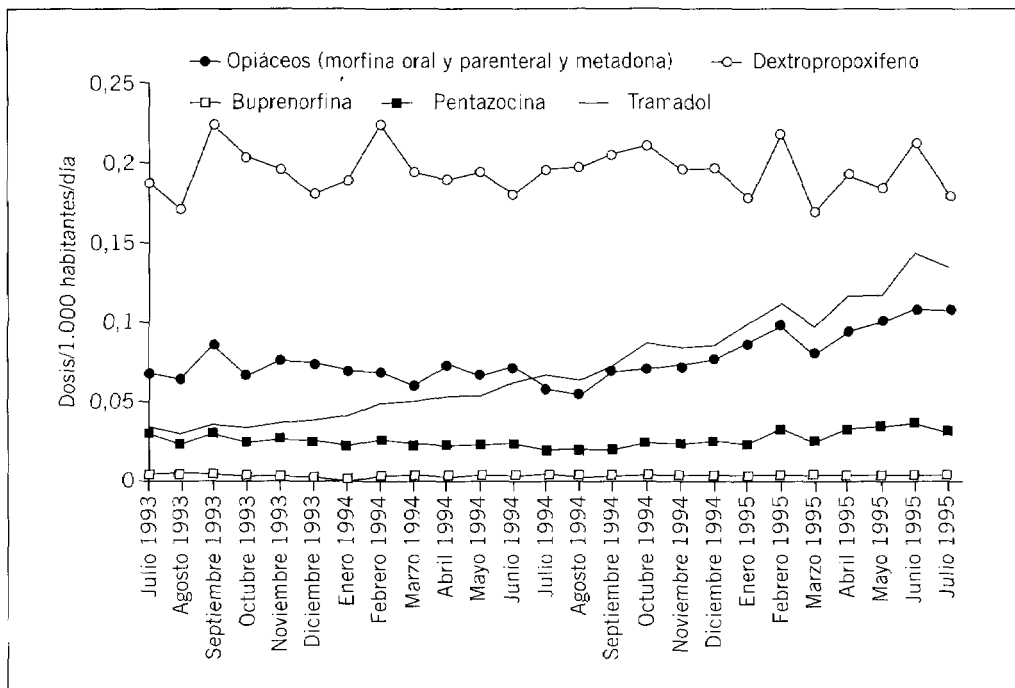


Fig. 2. Evolución del consumo de analgésicos narcóticos. Regió Sanitària Barcelona Ciutat (julio 1993/1995).

secuencia temporal del consumo de los medicamentos afectados por la implantación del decreto de financiación selectiva permite sugerir las posibles consecuencias de dicha medida, pues cabe pensar que la eliminación de un determinado fármaco de la financiación produzca un efecto de sustitución por otros fármacos. Es el caso de la sustitución de los antitusígenos asociados por los monocomponentes (figs. 3 y 4). También se puede analizar el efecto de una variación en el nivel de cofinanciación con el asegurado en el consumo de los fármacos afectados. Así, las restricciones en la financiación de la calcitonina parecen haber producido un descenso en el consumo de calcitonina en el colectivo de activos, mientras que en los pensionistas se estabiliza y, por tanto, se pierde la tendencia creciente de inicio de nuevos tratamientos (fig. 5).

Posibilidad de análisis paralelo con morbilidad. Algunos estudios utilizan el consumo de determinados fármacos como indicador de la prevalencia de una determinada enfermedad. Es el caso del estudio de Olson et al sobre el consumo de antidiabéticos en Suecia¹⁶. Se de-

mostró una alta correlación ($r = 0,87$) entre el consumo de antidiabéticos y la prevalencia de la enfermedad en 8 áreas del país, por lo que se asume que las variaciones en el consumo de dichos fármacos pueden mostrar diferencias en la prevalencia, al menos en países que presentan un sistema sanitario accesible a toda la población y en los que se trabaja activamente para su detección. Al analizar el mapa de consumo de antidiabéticos en todo el país, se observan importantes diferencias entre áreas, lo que llevó a los autores a sugerir que existía una distribución heterogénea de la enfermedad en su país.

Las limitaciones de todos estos análisis son evidentes: en muchos casos los objetivos del análisis se reducen a lograr un ahorro económico sin que el uso de estas bases de datos haya ayudado a mejorar la prescripción o a generar recomendaciones sobre el uso de los medicamentos¹⁷. Las bases de datos que sólo permiten análisis descriptivos no proporcionan información suficiente para evaluar la prescripción en la medida en que no disponen de datos que permitan decidir si los tratamientos instaurados son correctos de acuerdo con las patologías presentes. Sin embargo, suponen

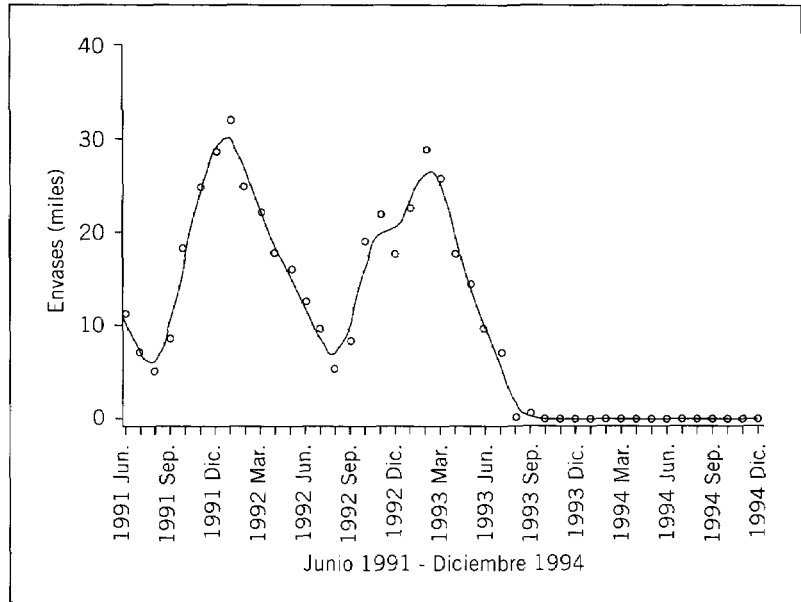


Fig. 3. Antitusígenos asociados.

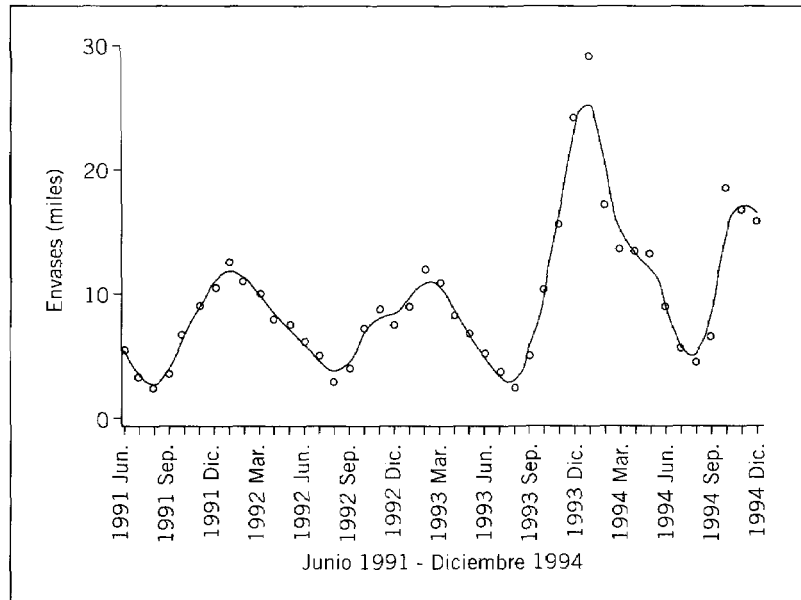


Fig. 4. Antitusígenos solos.

una primera aproximación al conocimiento del uso de los fármacos que permite detectar tendencias o desviaciones y que debería complementarse con otros tipos de estudios para profundizar en el problema detectado.

Evaluación de la idoneidad de los tratamientos

La información que se precisa conocer para poder evaluar exhaustivamente la idoneidad de la prescripción debería incluir las siguientes

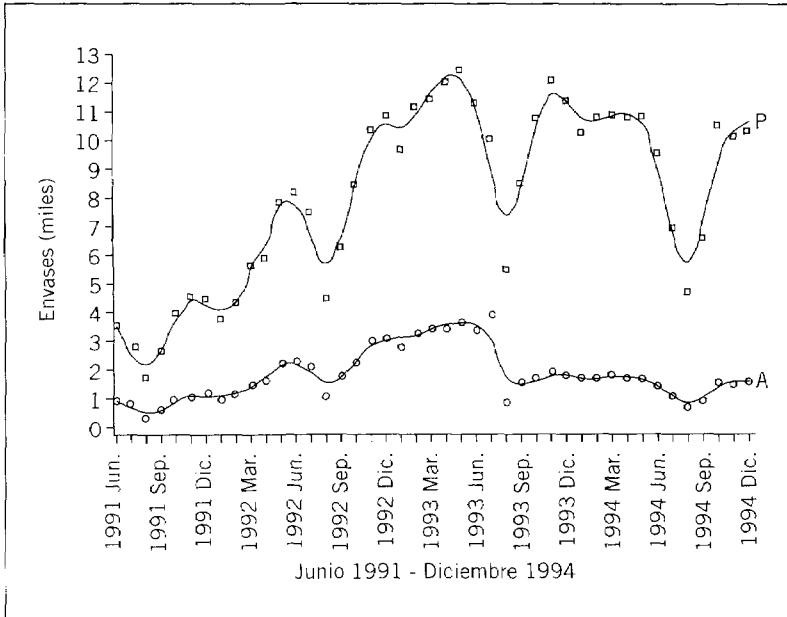


Fig. 5. Calcitonina por régimen de afiliación; P: pensionistas; A: activos.

variables⁵: fármaco prescrito; diagnóstico para el que se prescribe el fármaco; dosis y vía de administración; pauta terapéutica y duración del tratamiento; medicación concomitante; patología asociada o presencia de factores de riesgo; datos demográficos del paciente y alergias o intolerancias a fármacos.

Habitualmente, no se encuentra toda esta información en una única base de datos y se recurre a relacionar distintas bases de datos.

A continuación, se presentan ejemplos de algunas bases de datos que incluyen esta información.

Medicaid Data Bases. Medicaid es el sistema sanitario que acoge a colectivos con recursos insuficientes en los EE.UU., especialmente ancianos, mujeres y niños, y que cubre la prescripción farmacéutica⁴. La base de datos de facturación utilizada para los estudios de utilización de medicamentos permite identificar al paciente e incluye datos demográficos (edad, sexo o raza), el medicamento, la cantidad dispensada, el diagnóstico y el coste del fármaco. En algunos Estados, es posible obtener también información sobre datos de laboratorio y radiología, datos sobre estado vacunal o relación entre datos de madres e hijos, lo que permite el estudio de efectos de la medicación sobre el feto y otros aspectos. Incluye una gran población,

pero que no es representativa de la población general, lo que resulta una limitación en los estudios descriptivos. Para paliar esta limitación se sugiere la realización de estudios colaborativos con otras bases de datos⁹.

Dada la creciente informatización de las oficinas de farmacia existente en los EE.UU., es posible realizar estudios prospectivos y detectar problemas potenciales de una prescripción antes de ser dispensada a un paciente, puesto que la farmacia se conecta directamente y a tiempo real con el asegurador y obtiene la información necesaria¹⁰. Se estima que a finales del año 1995 la mitad de los Estados de los EE.UU. dispondrán de programas informáticos de este tipo, que permiten detectar errores en la prescripción y acceder a una base de datos centralizada donde se encuentra la historia farmacológica del paciente. Los criterios desarrollados tratan de identificar problemas de dosificación inadecuada, renovaciones de tratamiento anticipadas o retrasadas, duración del tratamiento, duplicaciones, contraindicaciones e interacciones. El farmacéutico debe intervenir activamente en la decisión final de modificar o no la prescripción o negar la dispensación.

Está previsto que en el año 1995 se disponga de la evaluación de estas revisiones prospectivas, cuantificando la frecuencia con que se

producen discrepancias en relación a los criterios introducidos en el sistema informático, el porcentaje de dichos problemas que llevan a una intervención del farmacéutico, así como los cambios en las admisiones hospitalarias como consecuencia de la iatrogenia medicamentosa¹⁹.

Pharmacy Services Administrative Organizations (PSAO). Se trata de la asociación de farmacias independientes que se agrupan para proporcionar servicios a las compañías sanitarias ofreciendo reducciones en el coste de los fármacos además de procesar los datos y realizar estudios de utilización de medicamentos. Existen más de 50 PSAO en los EE.UU.

El programa de evaluación del uso de los medicamentos permite obtener sistemáticamente información de interés para los miembros del PSAO, así como para los administradores o evaluadores de las compañías. Es posible obtener información sobre el diagnóstico pero su recogida es manual. En un estudio realizado por Fish y Ascione²⁰, un 52% de los PSAO realizaban sistemáticamente estudios de utilización de medicamentos. Como principales objetivos señalan la reducción del coste y la prevención y disminución de la prescripción y dispensación incorrectas. Sin embargo, resulta difícil cuantificar los resultados de las intervenciones tras la detección de un problema.

National Disease and Therapeutic Index (NDTI). Se trata de una base de datos comercial procedente del IMS de América. La información se recoge a partir de una muestra de consultas de médicos que registran su actividad durante 48 h y cuatro veces al año. Existe un formato especial para la recogida de datos que incluye medicamento, dosis, primera prescripción frente a continuación de tratamiento, datos demográficos del paciente, especialidad y localidad del médico prescriptor, primera visita frente a visitas sucesivas, medicación concomitante y diagnóstico¹⁰. No incluye datos de identificación del paciente y no permite el seguimiento del tratamiento. Es la única base de datos que especifica el diagnóstico en el momento de la prescripción^{5,7}.

Saskatchewan Data Base. El Saskatchewan Drug Plan cubre a una población de casi un millón de habitantes correspondiente a una de las 10 provincias de Canadá. El sistema no permite introducir el diagnóstico ni otras variables clínicas²¹. Contiene una historia farmacológica

de más de 5 años y la población es menos sesgada que en la base de datos del Medicaid.

Son numerosos los estudios de utilización de medicamentos realizados a partir de sus datos que analizan la utilización de diversos fármacos como los psicotrópicos o el propoxifeno²². Recientemente, se ha publicado un estudio que analiza la utilización de antibióticos de primera y segunda líneas a partir de las prescripciones en pacientes ambulatorios registradas en dicha base de datos²¹.

VAMP database. Se trata de una base de datos existente en el Reino Unido que comparte características con las bases de datos de facturación y la ofrecida por el IMS a partir de un muestreo. Los datos son recogidos en la consulta del médico mediante un protocolo de recogida de datos y son sometidos a rigurosos controles de calidad que permiten asegurar su validez. En el año 1993 contenía información de 4,4 millones de pacientes de un total de 2.333 prescriptores²³. Esta base de datos es una de las más completas e incluye datos demográficos, información sobre los fármacos prescritos (excepto OTC), acontecimientos clínicos, así como otras informaciones de interés (inmunizaciones, admisiones hospitalarias, etc.).

Ha sido prolífica especialmente en estudios de farmacovigilancia. También se ha realizado algún estudio de farmacoeconomía como el de Sleator²⁴ que analiza la importancia de los datos demográficos en los costes de la prescripción.

Diseño y evaluación de intervenciones para mejorar la prescripción

Existen diversos estudios de intervención sobre utilización de medicamentos que han utilizado las bases de datos de prescripción para diseñar y evaluar su eficacia. Entre los más citados se encuentran los procedentes de la Tennessee Medicaid Data Base^{25,26}. Éstos utilizan diversas estrategias educativas para reconducir la prescripción y evalúan sus efectos a partir de los datos de prescripción previos y posteriores a la intervención.

Existe también un programa informático (*DURbase*) para la evaluación del uso de medicamentos introducido en 10 Estados de los EE.UU. que se alimenta de la base de datos de facturación de Medicaid. Su objetivo es mejorar la calidad de la prescripción y reducir sus efectos adversos mediante la identificación de pacientes de riesgo a presentar dichas reaccio-

nes. Para ello, la base de datos de Medicaid es analizada mensualmente por un programa informático que utiliza unos módulos de criterios terapéuticos y que identifica pacientes que pueden estar utilizando incorrectamente la medicación. La lista de estos posibles usuarios inapropiados es revisada por un comité que incluye a médicos, farmacéuticos y profesionales de enfermería, y los casos seleccionados son enviados al facultativo responsable para su revisión junto con las recomendaciones pertinentes⁷. Algunos estudios indican que un 70% de los facultativos responden favorablemente y que un 20% cambian sus hábitos de prescripción aunque no lo notifican, y menos de un 1% de los médicos señala un error en los datos⁶. Otros autores son escépticos en cuanto a la utilidad de estas intervenciones ya que consideran que los diseños de estos estudios son deficientes (no existe grupo control) y cuestionan también los criterios utilizados en estas intervenciones. Por otro lado, el sistema no detecta prácticamente los casos de infrautilización de medicamentos que pueden tener como consecuencia un aumento de los ingresos hospitalarios¹⁹.

Problemática actual y desarrollo futuro

En relación a los problemas logísticos, una de las mayores limitaciones es la accesibilidad de los datos. Las bases de datos de facturación están organizadas en sistemas de almacenamiento poco ágiles que dificultan la transacción y obtención de los datos en nuestro entorno⁵. Para tener información más completa se suelen relacionar bases de datos de farmacia con bases de datos de otros proveedores. En este sentido, los sistemas modernos de bases de datos tienen sistemas de almacenamiento relacional que permiten acceder con facilidad a los datos.

También existe la posibilidad de transferir mecanizadamente las bases de datos de consumo a programas estadísticos que permitan la explotación de acuerdo con las necesidades del investigador y sin las limitaciones establecidas por los informes rutinarios.

Entre los aspectos que requieren un esfuerzo importante para utilizar con mayor rendimiento estas bases de datos, las cuestiones metodológicas ocupan un lugar prioritario^{19,27-29}. Inicialmente, la identificación de los problemas clínicamente relevantes y la introducción de criterios validados para evaluar la prescripción son aspectos fundamentales. A partir de éstos, elaborar indicadores y establecer estándares de calidad que permitan monitorizar, evaluar y me-

jorar la calidad e idoneidad de los tratamientos farmacológicos³⁰, que faciliten la prevención de los problemas derivados de los efectos adversos de los medicamentos y que ayuden al prescriptor a interpretar la información sobre la utilización de medicamentos.

En esta evaluación deberían incluirse medidas de resultados de los tratamientos, además de las medidas de proceso utilizadas habitualmente¹⁰.

Un modelo de sistema de información del uso de medicamentos debería dar respuesta a las necesidades clínicas, administrativas, educativas y de investigación del ámbito que afecta³¹. La mayoría de bases de datos de consumo de medicamentos han sido diseñadas con fines administrativos y este hecho limita considerablemente la disponibilidad de determinados datos necesarios para realizar estudios de utilización de medicamentos. Así, por ejemplo, la identificación del paciente y la información sobre el diagnóstico son necesarias para la evaluación de los tratamientos.

Sin embargo, los avances tecnológicos en el campo de la informática permitirán posiblemente en un breve plazo de tiempo extender los procesos de relación y manipulación de bases de datos con importantes beneficios en este terreno de la investigación.

BIBLIOGRAFÍA

1. Walley T, Wilson R, Bligh J. Current prescribing in primary care in the UK. *Pharmacoeconomics* 1995; 7: 320-330.
2. Leufkens H, Haaijer-Ruskamp F, Bakker A, Dukkes G. Scenario analysis of the future of medicines. *BMJ* 1994; 309: 1.137-1.140.
3. Avorn J. Balancing costs, efficacy, and side effects. *Pharmacoeconomics* 1994; 6 (Supl 1): 63-66.
4. Fulda TR, Hass SL. Medicaid drug utilization review under OBRA 1990. *Pharmacoeconomics* 1992; 2: 363-370.
5. Fish CA, Kirking DM, Mertin JB. Information systems for evaluating the quality of prescribing. *Ann Pharmacother* 1992; 26: 392-398.
6. Morse ML. The Compass data base. *Drug Inf J* 1985; 19: 249-252.
7. Strom BL, Lee Morse M. Use of computerized databases to survey drug utilization in relation to diagnoses. *Acta Med Scand* 1988; 223 (Supl 721): 13-20.
8. Tamblyn R, Lavoie G, Petrella L, Monette J. The use of prescriptions claims databases in pharmacoepidemiological research: the accuracy and comprehensive of the prescription claims data-

- base in Quebec. *J Clin Epidemiol* 1995; 48: 999-1.009.
9. Carson JL, Strom BL, Lee M. Medicaid data bases. En: Strom BL, editor. *Pharmacoepidemiology* (1ª ed.). Nueva York: Churchill Livingstone, 1989; 173-188.
 10. Lee D, Bergman U. Studies of drug utilization. En: Strom BL, editor. *Pharmacoepidemiology* (1ª ed.). Nueva York: Churchill Livingstone, 1989; 259-271.
 11. Boëthius G. Approaches to assessing the rationality of drug usage in a developed country. *Acta Med Scand* 1988; 223 (Supl 721): 21-26.
 12. Engel A, Siderius P. The consumption of drugs. Report on a study 1966-1967. World Health Organization. Copenhagen: Regional Office for Europe, 1968 (EURO 3101).
 13. Anónimo. Consum d'antibacterians a la Regió Sanitària Barcelona Ciutat 1991-1994. *Butlletí d'Actualització Farmacèutica de la Regió Sanitària Barcelona Ciutat* 1994; 13: 2.
 14. Anónimo. És suficient el consum d'analgèsics opiodes? *Butlletí d'Informació Farmacoterapèutica de la Regió Sanitària Barcelona Ciutat*, desembre de 1995; 17: 3-5.
 15. Zara C, Figueras A. Evaluación de una medida de financiación selectiva de medicamentos. Comunicación presentada al VI Congreso de la SES-PAS. Barcelona, octubre de 1995.
 16. Olsson J, Tollin C, Nilsson S, Melander A. Intercommunity variations in antidiabetic drug utilization and in prevalence of diabetes mellitus. *Pharmacoepidemiol Drug Safety* 1994; 3: 215-221.
 17. Morgan JP. Watching the monitors: «Paid» prescriptions, fiscal intermediaries and drug-utilization review. *N Engl J Med* 1977; 296: 251-256.
 18. Armstrong EP, Terry AK. Impacto de los estudios de evaluación del uso de medicamentos en la práctica de la farmacia ambulatoria. *Ann Pharmacother* (ed. esp.) 1992; 26: 1.546-1.553.
 19. Soumerai SB, Lipton HL. Computer-based drug-utilization review - risk, benefit, or boondoggle? *N Engl J Med* 1995; 332: 1.641-1.645.
 20. Fish CA, Ascione FJ. Drug usage evaluation (DUE) activity in PSAs. *Amer Pharm* 1988; 10: 43-46.
 21. Combs JS, Nichol MB. The use of first and second-line outpatient antibiotics under the Saskatchewan Drug Plan. *Pharmacoeconomics* 1995; 7: 543-554.
 22. Strand LM, West R. Health data base in Saskatchewan. En: Strom BL, editor. *Pharmacoepidemiology* (1ª ed.). Nueva York: Churchill Livingstone, 1989; 189-200.
 23. Lis Y, Mann RD. The VAMP research multipurpose database in the UK. *J Clin Epidemiol* 1995; 48: 431-443.
 24. Sleator DJD. Towards accurate prescriber analysis in general practice: accounting for the effects of practice demography. *Br J Gen Practice* 1993; 43: 102-106.
 25. Avorn J, Soumerai SB. Improving drug-therapy decisions through educational outreach. *N Engl J Med* 1983; 308: 1.457-1.463.
 26. Schaffner W, Wayne A, Ray WA, Federspiel CF, Miller WO. Improving antibiotic prescribing in office practice: a controlled trial of three educational methods. *JAMA* 1983; 250: 1.728-1.732.
 27. Raschetti R. Videofar: an epidemiologic tool for drug utilization studies. *Ann Ist Super Sanità* 1991; 27: 191-194.
 28. Kozma CM, Schulz RM, Dickson M, Dye JT, Cox ER, Holdford DA et al. Economic impact of cost-containment strategies in third party programmes in the US. Part II. *Pharmacoeconomics* 1993; 4: 187-202.
 29. Lipton HL, Bird JA. Drug utilization review in ambulatory settings: state of the science and directions for outcomes research. *Med Care* 1993; 3: 1.069-1.082.
 30. Nazdam DM. Development of medication-use indicators by the Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations. *Am J Hosp Pharm* 1991; 48: 1.925-1.930.
 31. Rucker TD. Drug use. Data sources and limitations. *JAMA* 1974; 230: 888-890.

DISCUSIÓN

F. GARCÍA ALONSO: En el caso de las calcitoninas, como consecuencia de la aplicación del Decreto de financiación selectiva de medicamentos, a partir de junio de 1993, la aportación económica del colectivo de activos pasó del 10 al 40%. De acuerdo con los datos que usted ha presentado, se produjo a partir de ese momento una importante bajada en el consumo, lo que supondría una prueba empírica de que un aumento del copago por parte del paciente produce una disminución en el con-

sumo, ¿está usted de acuerdo con esta interpretación?

C. ZARA: Creo que hay que ser cautos a la hora de establecer conclusiones sobre estos datos y, además, antes de implantar este tipo de medidas se deben prever sus posibles repercusiones clínicas. Sería conveniente incorporar y mejorar los métodos que permitan evaluar los posibles efectos de determinadas medidas antes de ser implementadas, sin comprometer así la calidad de los tratamientos. Una más

elevada cofinanciación o la limitación del número de recetas al mes pueden generar problemas adicionales como reflejan algunos estudios en los EE. UU. en los que se observaba que este tipo de medidas podían incluso reducir el consumo de medicamentos esenciales, como la insulina para los diabéticos.

L.A. GARCÍA RODRÍGUEZ: ¿Las bases de datos que emplean en su servicio recogen simplemente prescripción farmacéutica o se enlazan con otro tipo de bases de datos? ¿Incluyen los datos de identificación del paciente?

C. ZARA: Los ejemplos que he presentado son obtenidos con la base de datos del *Servei Català de la Salut*, que es una base de datos de facturación de recetas y, aunque no disponemos de la identificación del paciente en la actualidad, esperamos poder acceder a ella próximamente.

J. GÉRVAS: Sólo querría constatar que la peligrosidad del copago ha sido claramente demostrada, en el sentido de que el beneficio que se obtiene con dicha medida es muchas veces menor que los perjuicios que causa. En relación a los trabajos presentados por Zara,

me gustaría comentar la existencia de diversos estudios que son dignos de mención sobre utilización de medicamentos, errores en las recetas, utilidad y coste de la intervención de los farmacéuticos, etc., realizados con la colaboración de la Red Española de Atención Primaria, en su rama de farmacia. Añadiría además, el interés que tiene la base de datos del IMS, no empleada por la sanidad pública. Lo mismo sucede con la increíble base de datos de prescripción farmacéutica de nuestro país, que prácticamente no ha producido ningún resultado de interés que esté publicado, y tampoco ha servido para mejorar nuestra política sanitaria. Por tanto, disponemos de información, pero, al no utilizarla, es como si no la tuviéramos. Es importante recordar que para estudiar la idoneidad de los tratamientos, se necesita muy poca información, por lo que considero que, en general, la que hay es suficiente. Y es más, a raíz de los gravísimos problemas de confidencialidad existentes, en mi opinión es mejor que a través de las bases de datos no se pueda obtener la identificación del paciente.

Datos, información y decisiones en medicina general

J. Gérvas

Médico General. Equipo CESCA. Madrid.

Introducción

Las actividades propias del médico general, y del personal que le auxilia, no pueden desarrollarse sin un sistema de información que permita la toma de decisiones adecuadas a cada situación. Un sistema de información tal no es un sistema de información acorde con los textos clásicos del tema, que casi siempre parecen ignorar que la actividad básica de las instituciones sanitarias es la atención de los enfermos y, cuando se puede, la prevención de las enfermedades¹. El sistema de información debe servir de soporte de esta actividad clínica y debería contribuir al aumento de la eficiencia del trabajo sanitario. Esta doble tarea asigna a los clínicos el trabajo asistencial y a los gerentes el de organización de los servicios. Para ambas tareas se precisa un sistema de información que facilite la toma de decisiones racionales y oportunas en tiempo y lugar.

El médico general se distingue del especialista en que: 1) trabaja centrándose en la persona (no en la enfermedad); 2) utiliza información dura y blanda (el especialista tiene dificultad para manejar información blanda, que además obtiene en escasas ocasiones); 3) trabaja sobre una población enferma con baja prevalencia de enfermedades (el especialista debería trabajar sobre una población con gran prevalencia de enfermedad, para que se justifique la agresividad de sus pruebas diagnósticas y terapéuticas), y 4) proporciona longitudinalidad en su atención (el especialista puede dar, como mucho, continuidad; la continuidad es el seguimiento de un problema de salud, la longitudinalidad, el seguimiento de los distintos problemas de salud en la vida de un paciente). Para prestar esta atención el médico general necesita información, tanto la que obtiene en la entrevista clínica como la que le llega de las pruebas complementarias o en las revistas científicas. El gerente, si desea cumplir su propósi-

to de aumento de la eficiencia, también necesita información que le permita decidir para incrementar la calidad de los actos clínicos (en este sentido, es calidad la disminución de la distancia entre la eficacia y la efectividad de las decisiones clínicas).

En suma, el médico general obtiene datos que transforma en información para la toma de decisiones clínicas. El gerente utiliza algunos de los datos que obtiene el médico general, los complementa con otros de la estructura y el proceso sanitario, y los transforma en información para la toma de decisiones que mejoren la eficiencia del trabajo de los clínicos.

Datos

Los datos son elementos individuales cuantificables. Este elemento básico tiene un formato organizado que se define en doblete o pareja: cualidad con un valor (estimación), en general, o cualidad con una cantidad, en concreto. Por ejemplo, altura/centímetros, nombre/Antonio López, diagnóstico/appendicitis, peso/kilogramos, etc.². En muchos casos, sólo se anota el valor, la estimación³. Por ejemplo, en muchas historias clínicas, en el seguimiento, sólo se anota la temperatura como su cifra, del estilo de «39,4 °C», sin que haya temor a la dificultad en la interpretación de tal dato.

Puesto que los datos tienen un valor o estimación que cambia se denomina variable a la cualidad y se suele reservar el nombre de «dato» para el valor o estimación. Por ejemplo, se habla de la variable peso, una variable continua cuyos distintos valores se expresan como datos. Lo mismo sucede respecto a la morbilidad atendida, problema de salud o diagnóstico, variable cuyos valores se expresan según los tratados de patología o, mejor, según las clasificaciones de morbilidad. En estos casos, empleamos un código que sintetiza una o varias

expresiones médicas y que facilita, pues, el manejo de los datos. Los códigos son necesarios (y no sólo para el manejo de los datos de morbilidad), pero los códigos no lo son todo y, sobre todo, deben ser hasta cierto punto «naturales», para que el clínico se sienta cómodo manejándolos⁴. Algunos códigos pueden ser difíciles de manejar en la práctica asistencial y es fácil que el médico los rechace. En cualquier caso, los médicos clínicos y los gestores y personal de informática deberían aceptar que es irreal esperar una codificación clínica completa⁵.

En el sistema sanitario es fundamental la definición de unos datos mínimos básicos que faciliten la homogeneización de la recolección de información. No existe definición aceptada en atención primaria de los datos mínimos básicos^{6,7}. En cualquier caso debería distinguirse entre datos permanentes, los que tienen una cierta estabilidad, y datos dinámicos, los que cambian (o pueden cambiar) en todas las consultas. Entre los datos dinámicos deberían incluirse: 1) fecha; 2) lugar; 3) motivo(s) de consulta; 4) problema(s) de salud atendido(s); 5) proceso; 6) relación previa; 7) proveedor, y 8) entidad pagadora. Entre los datos permanentes: a) del paciente, 1) número identificador; 2) nombre; 3) fecha de nacimiento; 4) sexo; 5) estado civil; 6) domicilio; 7) clase socioeconómica; 8) lista de problemas; 9) tratamientos crónicos, y 10) entidad pagadora, y b) del médico, 1) número identificador; 2) nombre, y 3) dirección⁸.

En medicina general se han desarrollado clasificaciones para las razones de consulta⁹, el proceso de la atención¹⁰, los problemas de salud¹¹ y las minusvalías¹². Dentro de la nueva clasificación de razones de consulta se está trabajando para la inclusión de una clasificación de medicamentos¹³, que en cualquier caso se ordenan según la clasificación anatómica¹⁴. El sistema más completo de codificación, que va más allá de la medicina general, es el *Read Code*¹⁵, sistema oficial de clasificación-codificación en el Reino Unido, que también se estudia en otros países, como Australia¹⁶. La primera versión del *Read Code* permitió la clasificación de la actividad del médico general; la segunda versión incluyó la codificación de la actividad del especialista, y la tercera y última permite integrar toda la información generada en la actividad sanitaria, tanto la médica como la de profesionales como personal de enfermería, fisioterapeutas y otros¹⁵. Por ejemplo, el *Read Code* permite la codificación de los resultados de laboratorio y otras pruebas com-

plementarias. Todo ello le aleja de clasificaciones de morbilidad tipo CIE-9, con la que es compatible.

No existe todavía una clasificación universalmente aceptada de la gravedad de las enfermedades. Aunque las clasificaciones tipo *case-mix* pretenden resolver este problema, su objetivo es definir el consumo de recursos sanitarios, y sólo indirectamente el de definir la gravedad de las enfermedades; además, estas clasificaciones tienen poco uso en medicina general, con la excepción de los «grupos de cuidados ambulatorios»¹⁷.

No está claro qué clasificación se impondrá en atención primaria. Por la presión hospitalaria, puede temerse la implantación de la CIE-9-MC, versión norteamericana de la CIE-9 en su uso para pago por acto en los EE.UU. (en los propios EE.UU. se emplea la CIE-9 para clasificar los datos de interés epidemiológico que se desea comparar con otros internacionales, como la mortalidad). Lo lógico sería la implantación de la *International Classification of Primary Care*⁹, cuya segunda versión, a publicar en 1997, incluirá la definición tanto de las razones de consulta como de los problemas de salud. En cualquier caso debería utilizarse el glosario publicado por el Comité Internacional de Clasificación de la WONCA¹⁸, para tratar de homogeneizar la terminología.

Información

Los datos, puestos en un contexto determinado, generan información¹. La información es el resultado del tratamiento y análisis de los datos, de forma que sean útiles a propósitos previamente definidos¹⁹. Así pues, la información se deriva de los datos, por agrupamiento y análisis. El desarrollo de grandes bases de datos y la fácil aplicación de complicadas metodologías estadísticas facilitan el uso «babilónico» de los datos, con una pura molienda de los mismos, sin ideas que preceden a la misma; en el uso «griego», dichos recursos generan información al preceder las ideas y el análisis del contexto a su utilización.

La información en medicina general se necesita para: 1) atención clínica; 2) gestión; 3) evaluación; 4) planificación; 5) formación; 6) investigación, y 7) requerimientos legales²⁰.

En la atención clínica, la información básica se recoge en la historia clínica. Ésta es el registro escrito de los datos sociales, preventivos y médicos de un paciente, obtenidos directa o indirectamente, y constantemente puestos al día.

La historia clínica puede estar en formato papel o informatizada^{21,22}. Naturalmente, la historia informatizada tiene ventajas sobre la manual, pero su utilización «en directo», en tiempo real (*on line*) no deja de tener problemas²³. Es posible el paso de la historia en papel a la informatizada, pero en medicina general el proceso debería ser lento y gradual: empezar por las citaciones, seguir por las actividades burocráticas (recetas repetidas, bajas laborales de larga duración y otras) y terminar por la informatización total de las historias clínicas^{21,24}.

La mecanización de la información clínica no tiene por qué limitarse a la historia clínica. Por ejemplo, se ha informatizado con éxito la interpretación de los informes de pruebas complementarias, como los de radiografías de tórax^{25,26}. Con ello se lograría evitar, sobre todo, errores por omisión²⁷. El objetivo último es lograr lo que se denomina «Sistema Electrónico de Registros de Pacientes», mucho más que la simple mecanización de la historia clínica y de los informes y pruebas complementarias²¹. Todo ello provocará un cambio en la actividad asistencial y generará problemas a los que hay que buscar solución²³, especialmente en cuanto a la confidencialidad de la información clínica²⁷.

Los datos generados en el curso de la actividad clínica pueden utilizarse en gestión y planificación sanitarias. No existe consenso sobre la forma idónea de coleccionar datos, pero parece evidente la necesidad de ser flexibles y atractivos para los clínicos, para contar con su colaboración. En las comparaciones internacionales se demuestran las ventajas de sistemas de información tipo NIVEL, en Holanda²⁸, muy flexibles y con participación activa de los médicos que registran (este sistema se destina en primer lugar a la investigación, pero tiene también utilidad en gestión, evaluación y docencia). Los sistemas muy rígidos, tipo el implantado en Castilla-León, terminan siendo rechazados por los clínicos y sin utilidad alguna²⁹. De hecho, el problema actual en España, en medicina general, es el rechazo sistemático de los médicos a todo registro o generación de información, pues la experiencia previa ha convencido al profesional de la inutilidad de dichos registros. En muchos casos, la información crece como mala hierba en las instituciones sanitarias: sirve sólo para justificar la supervivencia y el poder de las instituciones, o para su justificación burocrática¹⁹.

Para situar los datos en su contexto se necesita compararlos. Por ello, la información sani-

taria en atención primaria no procede sólo del área referente a acontecimientos registrables sobre salud y enfermedad. Se necesita, también, información procedente de publicaciones y de expertos y usuarios³⁰. Como no es fácil el acceso y la localización de las publicaciones relevantes, las bases de datos tratan de facilitarlo a través de múltiples estrategias, cada vez más sencillas y adaptadas a las necesidades locales y al usuario final. Así se puede hacer entendible la información generada con datos de médicos clínicos y pueden tomarse acciones para atender a los pacientes y para mejorar la eficiencia del sistema sanitario. Por ejemplo, el tratamiento de un paciente con neumonía no depende sólo de los datos clínicos obtenidos directa o indirectamente en el paciente concreto; son muy importantes los datos publicados sobre los microorganismos más frecuentes en el área geográfica y en pacientes de similares características, la información sobre los antibióticos disponibles en el mercado y las opiniones de expertos acerca del mejor abordaje de los distintos casos. Todo ello es importante para el clínico, pero también debería serlo para el gerente, si quiere evitar, por ejemplo, la hospitalización innecesaria por neumonía, el uso inapropiado de los antibióticos y si quiere planificar la próxima campaña de vacunación antigripal utilizando datos locales acerca de eficacia de la misma en la disminución de la mortalidad por neumonía entre ancianos.

Indudablemente, son las redes mundiales, nacionales y locales de expertos las que facilitan/retrasan la adopción de nuevos métodos y de la evidencia científica. No es fácil, en cualquier caso, lograr la adopción en la rutina clínica de nuevas pautas, por más que tengan soporte científico.

Decisiones

La información debería facilitar la elección entre diversas alternativas³¹. La información es necesaria para la acción, y sólo aquella que provoca cambios y resuelve necesidades puede llegar a ser fiable.

Al médico clínico hace falta convencerle de la necesidad de racionalizar la obtención de información. Su práctica diaria le enseña los límites en el uso de recursos, aunque muchas veces obtiene información redundante e inútil, a través, por ejemplo, de la solicitud de análisis rutinarios por la aplicación de protocolos carentes de base científica. También el diseño de la historia clínica puede llevar al despilfarro del

tiempo del profesional, y a herir inútil e ilegalmente al paciente, por ejemplo, preguntándole acerca de sus creencias y práctica religiosa. En otros casos, al médico le puede faltar la información suficiente para poder tomar decisiones adecuadas, como cuando el profesional no conoce las pautas de demostrada eficacia tales como el valor del tratamiento postinfarto de miocardio con fármacos como la aspirina y los bloqueadores beta.

El gerente necesita también moderar sus ansias de información, de la que muchas veces dispone sin utilizarla ni explotarla. Por ejemplo, es lastimosa la explotación de la información generada a través de la mecanización de las recetas del sistema nacional de salud, que se limita a poco más que contar el número de envases, sin llegar ni siquiera a presentar los datos de consumo en dosis diarias definidas. Además, como en muchas otras áreas de la gestión, la información entre los gerentes sanitarios se transmite boca a boca, con lo que se pierde la posibilidad de transformar en acciones la información publicada en revistas y libros científicos, que muchas veces muere por falta de lectores.

En España, en medicina general, se han cometido errores múltiples y repetidos con los sistemas de información de uso en gestión y planificación³². Entre ellos se encuentran: 1) la confusión entre registros y sistemas de información; 2) la ignorancia de las clasificaciones y glosarios internacionales; 3) la confusión continua entre consultas-encuentros y pacientes; 4) la escasa consideración que se tiene de las alternativas para la obtención de información; 5) la falta de definición de unos datos mínimos básicos, y 6) la ignorancia respecto al coste monetario, y en tiempo de profesional, de la obtención de la información.

Conclusión

La toma de decisiones, en clínica, gestión y planificación, se basa en la obtención de datos que debidamente interpretados generan información. En medicina general existen problemas concretos³² que podrían solventarse si se utilizaran más los datos que se obtienen, y si la información generada se basase, también, en la información publicada en revistas y libros científicos. La mecanización de los datos puede ayudar a mejorar la actividad clínica, siempre que se haga con prudencia y resolviendo los problemas, especialmente respecto a confiabilidad^{5,21,27}.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gérvas J, Pérez Fernández MM. Información sanitaria en atención primaria. Rev Salud Pub 1989; 1: 111-131.
2. Gérvas J, Burgo JL, Pérez Fernández MM. La historia clínica. En: Equipo CESCO, editores. Los sistemas de registro en la atención primaria de salud. Madrid: Díaz de Santos, 1987; 25-90.
3. Gérvas J, Pérez Fernández MM, García Sagredo P. Acerca de la atención primaria (forma de trabajo y características básicas) y de los registros. En: Equipo CESCO, editores. Los sistemas de registro en la atención primaria de salud. Madrid: Díaz de Santos, 1987; 1-23.
4. Wyatt JC. Clinical data systems, part 2: components and techniques. Lancet 1994; 344: 1.609-1.614.
5. Coiera E. Medical informatics. BMJ 1995; 310: 1.381-1.387.
6. Uniform Ambulatory Medical Care. Minimum data set. Hyattsville, US Department of Health and Human Services. DHHS 1981; Publication N° (PHS) 81-1.161.
7. Jachuch SJ, Mulcahy JR. Minimum data set necessary to promote the care of the elderly in general practice. J R Coll Gen Pract 1987; 37: 207-209.
8. Gérvas J, Pérez Fernández MM. Minimum basic data set in general practice: definition and coding. Fam Pract 1992; 9: 349-352.
9. Lamberts H, Wood M, editores. Clasificación internacional en atención primaria. Barcelona: SG/Masson, 1990.
10. Comité de Clasificación de la WONCA. Clasificación internacional del proceso en atención primaria. En: Clasificaciones de la WONCA en atención primaria. Barcelona: SG/Masson, 1988; 191-268.
11. Comité de Clasificación de la WONCA. Clasificación internacional de problemas de salud en atención primaria. En: Clasificaciones de la WONCA en atención primaria. Barcelona: SG/Masson, 1988; 1-190.
12. OMS. Clasificación internacional de deficiencias, discapacidades y minusvalías. Manual de clasificación de las consecuencias de la enfermedad. Madrid: Instituto Nacional de Servicios Sociales, 1983.
13. Maeseneer J. The ICPC classification of drugs. En: Lamberts H, Wood M, Hofman S, Okkes I, editores. The International Classification of Primary Care in the European Community. Oxford: University Press, 1993; 163-170.
14. Orden de 13 de mayo de 1985 por la que se actualiza la clasificación anatómica de medicamentos. En: Equipo CESCO, editores. Los sistemas de registro en la atención primaria de salud. Madrid: Díaz de Santos, 1987; 282-302.
15. O'Neil M, Payne C, Read R. Read Codes versión 3: a user led terminology. Method Inform Med 1995; 34: 187-192.
16. Miller G, Britt H, Jurd E. The Aus-Read trial. NZ Fam Physician 1994; 6: 177-180.

17. Weiner J, Starfield B, Steinwachs D, Mumford L. Development and application of a population-oriented measure of ambulatory care case-mix. *Med Care* 1991; 29: 452-472.
18. Bentzen N, editor. An international glossary for general/family practice. *Fam Pract* 1995; 12: 341-369.
19. Opit JL. ¿Cómo se debe generar y utilizar la información sobre asistencia sanitaria? *Foro Mundial Salud* 1987; 8: 447-456.
20. Gérvas J, Pérez Fernández MM, García Sagredo P. Normalización de la información en atención primaria: presente y futuro. *Gac Sanit* 1988; 7: 203-207.
21. Pastor Sánchez R, López Miras A, Gérvas J. Historia clínica informatizada. *Med Clin (Barc)* 1994; 103: 304-309.
22. Wyatt JC. Clinical data system, part 1: data and medical records. *Lancet* 1994; 344: 1.543-1.551.
23. Greatbatch D, Heath C, Campion P, Luff P. How do desk top computers affect the doctor-patient interaction? *Fam Pract* 1995; 12: 32-36.
24. García Olmos LM, Gérvas J. El ordenador en atención primaria: sueño o realidad. *Aten Primaria* 1991; 8: 12-20.
25. Hrispesack G, Friedman C, Alderson P, DriMouchel N, Johnson S, Clayton P. Unlocking clinical data from narrative reports: a study of natural language processing. *Ann Intern Med* 1995; 122: 681-688.
26. Toward electronic medical records that improve care [editorial]. *Ann Intern Med* 1995; 122: 725-726.
27. Woodward B. The computer-based patient record and confidentiality. *N Engl J Med* 1995; 333: 1.419-1.422.
28. Weel C, Bolívar B, Carrillo E, Juncosa S, Boerma W, Velden K. Primary care registration systems in Europe: in search of a standardised framework. A case study on three European data systems. *Int J Health Sciences* 1993; 4: 51-60.
29. Martín Pérez J, Otero JA. En busca de la utilidad del sistema de información de atención primaria de Castilla-León. *Rev San Hig Pub* 1992; 66: 217-224.
30. Weber AA. National health information systems. En: Leaverton PE, Massé L, editores. *Health information systems*. Nueva York: Praeger SC, 1984; 21-29.
31. Cochrane AL. Eficacia y eficiencia. Barcelona: Salvat, 1985.
32. Gérvas J. Información en medicina general. *Rev San Hig Pub* 1992; 66: 179-185.

DISCUSIÓN

A. SALINAS: Los 5 años de experiencia con el proyecto Hipócrates como base de datos de médicos generales con más de 100.000 enfermos y más de un millón de datos médicos registrados, demuestran que el estereotipo del médico de medicina general ha cambiado mucho, y que las últimas generaciones llegan con una preparación y actitud que, en mi opinión, no responden al perfil presentado anteriormente. En cuanto a las bases de datos en asistencia primaria, deberían diferenciarse aquellas que constituyen una fuente de consulta de las que contienen los datos del médico en su centro de trabajo. Estas últimas presentan dos limitaciones importantes. La principal deriva de la falta de colaboración por parte de la Administración pública en facilitar los recursos informáticos necesarios. La segunda depende de los mismos médicos, en concreto de aquellos que no aceptan las nuevas tecnologías. Pero a menudo, ello se imbrica con una mala relación entre el médico y la Administración, situación absurda pero típica de España; si se facilitan los medios, entonces falta la colaboración de los médicos y, por el contrario, si son los médicos los que solicitan

un determinado material informático, serán los responsables de la gestión quienes no lo concederán. Otro tema a destacar es el de la confidencialidad. En mi opinión no podemos exigir a una tecnología nueva más seguridad que la que se le exige a los sistemas tradicionales. En todo caso, habrá que mejorar los sistemas de transmisión de datos para garantizar la máxima seguridad, sin olvidar que los métodos clásicos no aseguraban la total confidencialidad de los datos. Por último, cabría comentar la gran utilidad de las bases de datos en medicina primaria donde han demostrado que rompen el aislamiento del médico dado que facilitan el desarrollo de proyectos conjuntos de investigación. Para ello, es conveniente solventar problemas como el de la seguridad y promocionar la utilización de las bases de datos en este ámbito con la voluntariedad del médico y con disponibilidad de recursos, sin imposiciones que siempre estarán destinadas al fracaso.

J. GÉRVAS: Empezando por el final y a modo de ejemplo, fue en el año 1984 cuando publicamos un artículo, muy poco citado, que demostraba que en España prácticamente no se uti-

lizaba la morfina. Tuvieron que pasar más de 10 años para que por fin se haya conseguido una nueva receta para la prescripción de morfina. El médico general se sentirá satisfecho si cuando aporta datos mediante sus estudios ve que ello tiene alguna utilidad práctica. Respecto a la confidencialidad creo que es un problema clave y que no puede considerarse resuelto, ni aquí ni en países más avanzados como los EE.UU. y el Reino Unido. Sobre el uso individual de la información de las bases de datos considero que uno de los principales incentivos es la propia satisfacción de disponer de estos datos. Como ejemplo, se publicó en *British Medical Journal* el caso de un centro de salud inglés en el que tras la alarma social generada con el empleo de los anticonceptivos hormonales, pudieron revisar rápidamente su base de datos y calcular la repercusión que la noticia podía tener en su actividad, para así prever posibles problemas por exceso de demanda asistencial.

M.A. BELMONTE: No pretendo discutir todos los temas en que discrepo, pero en primer lugar creo recordar que la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE) estaba promovida por la OMS. Sobre el tema que ha calificado de «fantasía» de las nuevas tecnologías creo que cualquier medio que pueda facilitar al médico, como gestor de información, un más fácil acceso a los datos debería ser considerado como positivo, y por lo tanto, tratar de mejorar su funcionamiento en lugar de des-

calificar su empleo. En todo caso, los gerentes y no las bases de datos en sí, son los responsables de que las aportaciones de los trabajos no generen los cambios de decisión que debieran. Sobre el comentario de Salinas, no creo que los médicos estén en contra de las nuevas tecnologías, sino en contra de que les hagan trabajar más para otros. Esto implica que para introducir estas tecnologías y para asegurar su correcto uso, es necesario consultar al que va a utilizarlas y ofrecerle alguna ventaja en su actividad habitual.

J. GÉRVAS: La CIE-9 es una clasificación internacional, y como tal en los EE.UU. se emplea para la codificación, por ejemplo, de las causas de muerte. La CIE-9-MC es una modificación clínica utilizada exclusivamente para el pago por acto en el sistema norteamericano de remuneración. En cuanto a la segunda pregunta, no se trata de una fantasía sino de un hecho real. No se puede ofrecer a los médicos la barbaridad de tener que introducir tal cantidad de datos en un ordenador, cuando se dispone de tecnologías que pueden realizar perfectamente esta labor. Parece que cuando se implantan las nuevas tecnologías se hace intencionadamente de la forma más incómoda o desagradable posible. Y, por último, no creo que tengan que desaparecer las bases de datos, sino que básicamente tendrían que cambiar las actitudes de los gerentes y conseguir, además, bases de datos mucho más manejables.

Informatización de la prescripción terapéutica

J. Ribas Sala

Jefe de Servicio de Farmacia. Hospital Clínic i Provincial. Barcelona.

Introducción

«La prescripción de medicamentos: clave para una terapéutica eficaz».

Así empezaba la comunicación que presentamos en el III Congreso Nacional de Hospitales, celebrado en junio de 1975 en Barcelona¹, lo que demuestra que ya entonces nos preocupaba el mecanismo utilizado para la prescripción de medicamentos.

La prescripción es una orden para medicación, emitida por un profesional de la medicina debidamente colegiado, para designar un medicamento, su dosis y vía de administración para un determinado paciente.

La Ley 25/1990 de 20 de diciembre, del medicamento², en el artículo 85 se refiere a la receta y afirma:

1. La receta, como documento que avala la dispensación bajo prescripción facultativa y válido para todo el territorio nacional, se editará en la lengua oficial del Estado sin perjuicio de las lenguas oficiales de cada Comunidad Autónoma.

2. Las recetas y órdenes hospitalarias de dispensación deberán contener los datos básicos de identificación, de prescriptor, paciente y medicamentos.

3. En las recetas y órdenes, el facultativo incluirá las pertinentes advertencias para el farmacéutico y las instrucciones para la mejor observancia del tratamiento.

4. El Gobierno podrá regular con carácter básico lo dispuesto en los números anteriores y establecer la exigencia de otros requisitos que por afectar a la salud pública o al sistema sanitario hayan de ser de general aplicación en las recetas u órdenes hospitalarias.

5. Los trámites a que sean sometidas las recetas y órdenes médicas y especialmente en su tratamiento informático, respetarán lo dispuesto en el artículo 10 de la Ley General de Sanidad.

Como podemos ver, la prescripción de medicamentos a través de la *receta* es un tema totalmente legislado.

La prescripción en el hospital

Las prescripciones pueden realizarse de tres formas diferentes, principalmente: a) medicamentos prescritos en la medicina privada y que son adquiridos por el paciente en su oficina de farmacia; b) medicamentos prescritos por un médico de la Seguridad Social y adquiridos igualmente por el paciente en su oficina de farmacia, y c) medicamentos prescritos y suministrados al paciente en el hospital.

Si nos centramos en el ámbito hospitalario, desde siempre se ha intentado que la prescripción de medicamentos sea un sistema ágil, rápido y seguro.

Desde sus inicios se ha hecho de forma manual, con constancia clara del nombre del enfermo, habitación, cama, medicamento, vía de administración, dosis y duración del tratamiento.

Este sistema de prescripción puede inducir a errores a la hora de su elaboración, como pueden ser: errores en la prescripción del médico; errores en la interpretación y registro por parte del farmacéutico; errores en la utilización y registro por parte de la enfermera en su unidad y errores en la administración del medicamento.

Recientemente, en un artículo publicado en JAMA^{3,4}, un equipo multidisciplinario estudia lo que denominan «acontecimientos adversos de medicamentos».

Con esta terminología no se refieren a la reacción adversa, sino a aquellos sucesos que le ocurren a un paciente y que se deben a un posible error en el proceso de prescripción, dispensación y administración de los medicamentos.

Cuando lo relacionan a un porcentaje comentan que, de cada 100 ingresos, un 6,5% presentan acontecimientos adversos relacionados con el medicamento.

El 49% de los errores se producen en la fase de prescripción del fármaco, el 26% en la fase de administración, el 14% en la fase de dispensación y el 11% en la fase de transcripción.

Para evitar este tipo de errores al máximo posible, se han ido implantando diferentes hojas

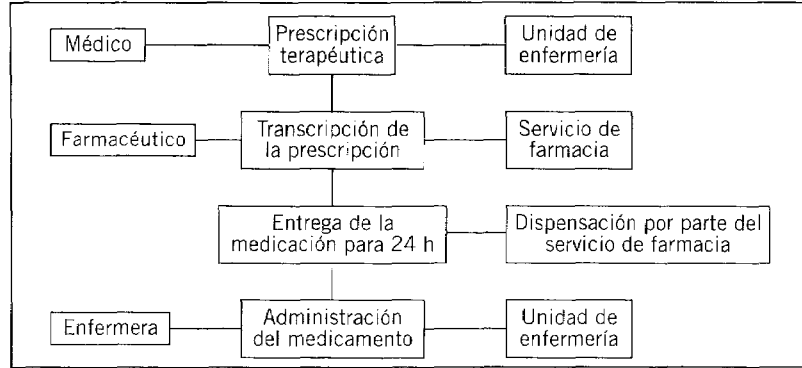


Fig. 2. Esquema de la distribución de medicamentos a nivel hospitalario.

que, dentro de este campo, se han producido diferentes alternativas informáticas y siempre en el contexto de distribución de medicamentos en el hospital, relacionado, así mismo, con el sistema de dosis unitaria (fig. 2).

Con la entrada de la informática en el hospital, la prescripción terapéutica de medicamen-

tos ha variado sustancialmente, buscándose alternativas más ágiles, una de ellas es intentar la simplificación al máximo de su tramitación pero, de momento, esto no ha sido conseguido en su totalidad.

Así, el primer día, el médico continúa prescribiendo manualmente el tratamiento (fig. 3).

*Hoja de prescripción de medicamentos		Pág.: Far-0001						
N. Paciente: Número: Dr: Diagn.:	C.E/Cama:	<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 50%;">Peso:</td> <td>Edad:</td> </tr> <tr> <td>Talla:</td> <td>Sexo:</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Alergias:</td> </tr> </table>	Peso:	Edad:	Talla:	Sexo:	Alergias:	
Peso:	Edad:							
Talla:	Sexo:							
Alergias:								
Tratamiento de alta								
Medicamento Pauta	Form. Far. dosis Inicio final observaciones	Vía						
<i>Dipirona</i>	<i>Proquiosica caps c/8h.</i>	<i>oral</i>						
<i>Ramifelone</i>	<i>congr. c/12h.</i>	<i>oral</i>						
<i>Diacapan</i>	<i>congr c/24h.</i>	<i>oral</i>						
<i>Paracetamol</i>	<i>congr c/8h. si precisa</i>	<i>oral</i>						
Firma del médico:								
Fecha: Hora:								
*Órdenes médicas								

Fig. 3. Hoja de prescripción de medicamentos generada por el médico.

*Hoja de prescripción de medicamentos		Pág.:						
N. Paciente:	C.E/Cama:	Far-0001						
Número:								
Dr:								
Diagn.:								
Marque con "X" lo que proceda: <input type="checkbox"/> MP - Misma pauta <input type="checkbox"/> S - Suspender		<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td>Peso:</td> <td>Edad:</td> </tr> <tr> <td>Talla:</td> <td>Sexo:</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Alergias:</td> </tr> </table>	Peso:	Edad:	Talla:	Sexo:	Alergias:	
Peso:	Edad:							
Talla:	Sexo:							
Alergias:								
(*) Proxim. quedara suspendido: si desea continuar reordene		Tratamiento de alta						
<input type="checkbox"/> MP <input type="checkbox"/> S	Medicamento Pauta	Form. Far. dosis Inicio final observaciones						
		Vía PMP						
-- --	Dipirona magnésica c/8 h	Cáps. 500 mg = 1 cáps. 11/11 18/02						
-- --	Ranitidina de -O- CE	Comp. 150 mg = 1 comp. 11/11						
-- --	Diazepam c/24 h N	Comp. 5 mg = 1 comp. 10/11						
-- --	Paracetamol c/8 h SP	Comp. 1.000 mg = 2 comp. 11/11						
*Órdenes médicas		Firma del médico:						

Fig. 4. Hoja de prescripción generada por ordenador.

Esta orden médica es introducida en el ordenador por un farmacéutico y entonces se genera, informáticamente, una hoja de prescripción (fig. 4) con toda la medicación pautaada, donde se indica el día del inicio del tratamiento y, si se quiere, el día que éste finaliza.

En las sucesivas visitas, el médico dispone de la hoja de prescripción informatizada, que está incluida dentro de la historia del enfermo, permitiéndole hacer los cambios oportunos en la prescripción.

Estos cambios son introducidos nuevamente en el ordenador por un farmacéutico, generándose una hoja de prescripción nueva que servirá para conocer la situación real de la medicación prescrita⁵.

Cuanto mayor sea el grado de perfeccionamiento de estos programas informáticos, más ayudará a una prescripción terapéutica más efectiva y, si se quiere, coste-efectiva, con un soporte de ayuda, como pueden ser: el formulario o guía de medicamentos del hospital; interacciones entre medicamentos; incompatibilidades, y ficha de información de medicamentos.

Todo lo cual ayuda a hacer más ágil y segura la prescripción de medicamentos en el hospital.

Prescripción médica	
Paciente	Nombre Apellidos
Fecha	26-5-1991
DP/ Zantac 150 mg 20 comprimidos Reneuron 20 mg 14 cápsulas	
Dr. D. Colegiado n.º	
Deberá utilizarse antes de los 10 días de la fecha de prescripción. La medicación que se prescriba no superará tratamientos de más de 3 meses. La receta quedará en poder de la oficina de farmacia.	

Fig. 5. Primera hoja de tratamiento: prescripción médica.

No debemos olvidar una segunda parte en la prescripción terapéutica, la información que se le proporciona al enfermo de la medicación que se le prescribe en el momento del alta; infor-



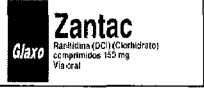
Nombre Apellidos 13-11-1995	☀ Desayuno		Comida						Cena		Acost. D	
	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24		
 <p>Zantac Ranitidina (DCI) (Clonit orato) Comprimidos 150 mg Via oral</p> <p>Tome 1 comprimido en el desayuno y en la cena. DRAL</p>		⊗						⊗				
 <p>RENEURON 20 mg FLUOXETINA Cápsulas Via oral</p> <p>Tome 1 cápsula en el desayuno. DRAL</p>		⊗										

Fig. 6. Segunda hoja de tratamiento: horario y dosis de administración de cada medicamento.

Hospital Clínic i Provincial	Servei de Farmàcia	Pág.: 1
------------------------------	--------------------	---------




Zantac
Ranitidina (DCI) (Clonit orato)
Comprimidos 150 mg
Via oral

Medicamento: Zantac 150 mg 20 comprimidos
Nom. genérico: ranitidina

ACCIONES:
Medicamento que sirve para tratar las úlceras gastrointestinales, disminuyendo la producción de ácido (antiulcerosos).

CONSIDERACIONES:
Tome este medicamento con las comidas o con algún alimento, para evitar posibles molestias de estómago.
Procure no fumar, no abusar de bebidas alcohólicas ni de bebidas con cafeína (café, té, refrescos de cola), ni tomar salsas picantes ni comidas irritantes, para que el medicamento sea más efectivo.
Mientras dure el tratamiento, no tome aspirina ni otros medicamentos sin consultarlo antes con su médico o farmacéutico.

EFFECTOS ADVERSOS:
Aunque no sea frecuente, pueden aparecer molestias gastrointestinales (náuseas, diarrea o estreñimiento).



RENEURON 20 mg
FLUOXETINA
Cápsulas
Via oral

Medicamento: RENEURON 20 mg 14 cápsulas
Nom. genérico: fluoxetina

ACCIONES:
Medicamento utilizado para tratar la depresión (antidepresivo).

CONSIDERACIONES:
Puede tomar este medicamento con o sin alimentos; si tiene molestias de estómago, tómelo con algún alimento. Se aconseja que lo haga siempre en las mismas condiciones para aumentar su eficacia.
Este medicamento tarda algún tiempo en hacer efecto; no deje de tomarlo aunque al principio no note mejoría.
Mientras dure el tratamiento, evite levantarse de manera brusca, para evitar posibles mareos.
Este medicamento puede producir somnolencia y disminuir sus reflejos, por eso se aconseja que tenga cuidado al conducir o al manejar maquinaria peligrosa.
Informe a su médico si está tomando algún otro medicamento. Mientras dure el tratamiento, no tome otros medicamentos sin consultarlo antes con su médico.

EFFECTOS ADVERSOS:
Pueden aparecer náuseas, diarrea e insomnio.

Fig. 7. Tercera hoja de tratamiento: información al paciente de cada medicamento.

mación que le hará más comprensible el tratamiento, así como su cumplimiento y, al mismo tiempo, hace que el paciente esté sanitariamente más informado⁶.

El sistema informático nos permite elaborar una «hoja de tratamiento», personalizada.

En una primera hoja queda impresa la prescripción médica (fig. 5).

La segunda hoja consta de un *planning* con los medicamentos que se prescriben (con la impresión en color de la carátula del medicamento), así como el horario de las tomas (fig. 6).

En una tercera hoja, se informa brevemente al paciente de cada uno de los medicamentos prescritos, indicando las acciones, las consideraciones y los efectos adversos, en un lenguaje sencillo e inteligible para la mayoría de ellos (fig. 7).

Con todo este sistema de prescripción e información de medicamentos intentaremos relacionar lo más estrechamente posible el nexo entre:

Médico prescriptor ↔ Farmacéutico ↔ Paciente

procurando que a estos tres niveles de actuación exista un grado de confianza y seguridad que nos ayude a conseguir que la prescripción de medicamentos alcance el objetivo, que no es otro que el de la mejora de la salud.

En un futuro muy próximo esperamos que esta orden que, en el día a día actual, es manual, pase a ser introducida directamente al sistema informático y, a partir de ahí, seguirá el proceso similar al utilizado en la actualidad.

Hoy día, existen diferentes programas infor-

máticos (Medisource®, etc.) en los que una vez introducidos los datos generales y particulares de un paciente (analítica, microbiología, datos farmacocinéticos, etc.) se proporcionan diferentes reajustes de dosis y/o alternativas terapéuticas, valorando los costes que pueden representar para que, de esta forma, el médico prescriptor, si lo desea, haga los cambios que considere oportunos.

La conclusión a la que podemos llegar es que, como en otros muchos sectores del campo de la informática, el futuro de la informatización de la prescripción terapéutica no ha hecho más que empezar.

BIBLIOGRAFÍA

1. Triquell L, Ribas J. Prescripción de medicamentos: principio de una terapéutica eficaz. Barcelona: III Congreso Nacional de Hospitales y Iberoamericano de actividades hospitalarias, 1975.
2. Ley 25/1990 del Medicamento. BOE 306 1990; 38.228-38.246.
3. Bates DW, Cullen DJ, Laird N, Petersen LA, Small SD, Serv D et al. Incidence of adverse drug events and potential adverse drug events. JAMA 1995; 274: 29-34.
4. Leape LL, Bates DW, Cullen DJ, Cooper J, Demonaco HJ, Gallivan T et al. Systems analysis of adverse drug events. JAMA 1995; 274: 35-43.
5. Codina CJ, Roca MM, Corominas NG, Massó JM, Ribas JS. Physician use of patient profiles. Am J Hosp Pharm 1993; 50: 446-447.
6. Ribas J, Codina C, Sardà P, Salvador E, Montere J. Deje informarse al paciente. El Farmacéutico 1990; 86: 52-55.

DISCUSIÓN

J. GÉRVAS: Puesto que en revistas y libros los fármacos aparecían como principios activos y la ley lo permitía, hace dos años decidí que iba a prescribir las recetas de la Seguridad Social indicando el principio activo en lugar del nombre comercial.

J. RIBAS: ¿Entonces quién especifica la marca comercial cuando usted prescribe las recetas?

J. GÉRVAS: El farmacéutico. Salvo alguna excepción, cuando un paciente se quejó de que el medicamento que le habían entregado era más caro, en el resto de ocasiones el farmacéutico se ha comportado éticamente. En Ca-

nadá, por ejemplo, el farmacéutico está obligado a entregar el medicamento más económico, pero aquí no existe nada legislado a este respecto. Mi cuestión actual es ¿por qué no hacen lo mismo los médicos especialistas? Verdaderamente he tenido bastantes problemas con mis pacientes, por lo que he escrito en varias ocasiones a diferentes personalidades del Insalud sin obtener respuesta hasta contactar con el actual Director Provincial del Insalud de Madrid con el que he tenido recientemente una reunión sobre este tema. Parece ser que a partir de ahora los médicos de hospital deberán prescribir principios activos

y guiarse según las normas de la comisión farmacoterapéutica de cada centro.

J. RIBAS: Nosotros hemos estado trabajando con un banco de datos con todos los productos registrados en España, a fin de que las oficinas de farmacia y centros de atención primaria dispongan de él. Nuestro objetivo es establecer una comunicación inmediata entre los diferentes profesionales sanitarios, que permita cambiar la prescripción del fármaco sea en genérico, en denominación común internacional, o bien en marca comercial. Esto se consiguió durante las olimpiadas para todos los idiomas y, con la colaboración de la ONCE, se hizo la traducción al método Braille. Por lo tanto, en el Hospital Clínic i Provincial de Barcelona se prescribe con total libertad y siguien-

do la denominación común internacional. Nuestro sistema de selección de medicamentos permite comprar al mejor precio para el hospital, mediante una adecuada gestión dado que no se persigue únicamente una prescripción racional sino también una buena adquisición. Puedo asegurarles que nuestro sistema está cumpliendo las expectativas planteadas y que, corroborado a través de los estudios que se han realizado durante los 6 años de su funcionamiento, se ha asegurado una adecuada calidad en la prescripción de medicamentos. Todo ello orientado al objetivo final que es garantizar el mayor cumplimiento de las prescripciones por parte de los pacientes que abandonan el hospital.

Redes informáticas e investigación científica

P.M. Lledó Penalva

CEIFE. Universidad Complutense. Madrid.

Introducción

El objeto de este artículo no es otro que presentar un nuevo conjunto de herramientas que pueden ser muy útiles para obtener y procesar información muy variada y que pueden aportar a la investigación un nuevo entorno para desarrollar nuevos métodos de trabajo más cómodos, rápidos, flexibles y potentes.

Con la caída de precios, la disponibilidad y el incremento de la capacidad y prestaciones de los ordenadores desde mediados de los años ochenta, éstos se han convertido en una herramienta muy importante para muchos sectores de trabajo y prácticamente imprescindibles en el área de la investigación. A veces creemos casi imposible haber estado realizando ciertas tareas sin la ayuda de un ordenador. Como en el caso que nos ocupa, la realización de estudios farmacológicos sería una tarea muy dura sin la ayuda de los ordenadores.

Pongamos como ejemplo los trabajos sobre el proyecto *Genoma Humano*. La ingente cantidad de información a procesar sería imposible de abarcar sin la colaboración de las máquinas. No sólo de ordenadores sino también de analizadores, secuenciadores, etc., que se conectan a los ordenadores. Los investigadores usan los ordenadores no sólo para procesar los datos, sino también para intercambiar la nueva información con otros grupos de investigadores. Por cada segmento de la secuencia de ADN hay un grupo de investigadores trabajando. Todos los grupos están coordinados por un equipo central, que a su vez mantiene una base de datos común con la secuencia de ADN (mapa del genoma humano) descubierta hasta el momento. Este mapa ya está siendo consultado a través de la red por cientos de investigadores que desarrollan terapias basadas en modelos genéticos.

Redes

Ya sabemos que los ordenadores son muy útiles si se usan correctamente, pero ¿por qué son necesarias las «redes de ordenadores»? Como ya hemos citado en alguna ocasión, un orde-

nador aislado, *autista*, es un ordenador limitado a sus propios recursos. Las redes más sencillas son las redes departamentales (LAN: *Local Area Network*), que agrupan ordenadores que realizan unas tareas similares usando casi siempre los mismos recursos (impresoras, aplicaciones, ficheros, etc.) accediendo a ordenadores (servidores) que están dedicados a centralizar los datos y servicios comunes. Estas redes sencillas suelen conectar los ordenadores entre sí por medio de cables de varias clases, que pueden alcanzar longitudes de hasta 200 o 400 m según el tipo de red. Otras redes más amplias, que sirven para conectar departamentos entre sí u otros grupos de máquinas más amplios, se denominan WAN: *Wide Area Network*. Los medios físicos para la conexión suelen ser fibra óptica, módems y cable telefónico, satélites, enlaces de microondas, etc.

Un aspecto a tener en cuenta a la hora de trabajar con redes es la protección de la información. Si queremos que nuestra información esté disponible para los demás, o por lo menos cierta parte de la información, debemos protegerla de accesos indeseados. Para ello cada usuario de un sistema multiusuario tiene una «cuenta» con un nombre de acceso y una palabra clave o *password*. Existen otras formas de proteger la información que se salen del objetivo de esta publicación, como la encriptación y la autenticación.

Como tema central de este artículo vamos a intentar mostrar cómo los recursos de las redes globales son una herramienta fundamental y muy útil para los grupos de investigación. Como algunos ejemplos de redes de ordenadores a nivel mundial contamos con: *Comuserve* (comercial), *FidoNet* (amateur) e *Internet* (semipública).

Internet

Internet es *la red*. Nos atreveríamos a afirmar que es la mayor estructura informática interconectada. Abarca todo el planeta, extendiéndose por unos 130 países de los 5 continentes. En ella se conectan ordenadores de muy variadas características y funcionalidades. Algunos de estos ordenadores se dedican exclusivamen-

te a conectar unos con los otros, a intercambiar correo electrónico u otro tipo de información y datos entre diversas redes. Por eso se conoce a Internet, como la «red de redes». Actualmente también se la conoce como «las autopistas de la información», aunque en algunos países y/o zonas se circule a mayor velocidad que en otros. Otros ordenadores se encargan de recopilar en índices especializados la información que existe en otros ordenadores. Para ello, se usan programas que recorren las redes buscando información significativa en los ficheros de los bancos de datos públicos y otras fuentes de datos, recopilan dicha información y generan índices que serán utilizados a su vez por otros programas buscadores (véase posteriormente).

Internet puede definirse como la combinación de cuatro elementos:

1. Una «red de redes» de ordenadores conectados entre sí que utiliza los protocolos de comunicación TCP/IP para transportar información.

2. Un conjunto de recursos a los que se puede acceder desde esas redes.

3. Un conjunto de servicios que permiten acceder a los recursos disponibles en la red.

4. Una comunidad de gente que utiliza esos recursos y desarrolla dichas redes.

Internet tuvo su origen en una red de ordenadores militares de los EE.UU. Su nombre primitivo fue *ARPANet*. Sobre esta red se fueron desarrollando y conectando otras redes, al principio de otros organismos estatales y no comerciales, y más tarde con organizaciones comerciales americanas y del resto del mundo.

A Internet se conectan otras grandes redes mundiales, tanto comerciales como públicas o amateurs. Como ejemplo, sirvan las anteriormente nombradas *Compuserve* y *FidoNet*, aunque hoy día cualquier otra red tiene una conexión con Internet para facilitar a sus miembros el acceso a los recursos de «la red».

Internet se apoya en una estructura de ordenadores basados en sistemas abiertos, es decir, que su *hardware* puede ser de cualquier marca y el *software* es muy variado. Sólo tienen que ajustarse a ciertas normas y estándares para poder hacer compatibles las aplicaciones, los protocolos de comunicación y los programas de control. Hoy día, el coste de crear un nuevo nodo en Internet es mínimo, haciendo posible que cada departamento o unidad de investigación tenga y maneje el suyo.

El mantenimiento y financiación de Internet es complejo y es un aspecto que escapa a los

objetivos de este artículo. Sí podemos comentar que los recursos públicos son de libre acceso, costando únicamente la conexión a la red. Una vez conectado, «viajar» y coger información es, por lo general, sin costes.

Herramientas

Es obvio que para manejarse entre toda la abundancia de recursos y fuentes de información haya que usar un conjunto de herramientas que nos permita movernos, buscar y seleccionar las vías de acceso y los datos con los que queremos trabajar, así como qué aplicaciones hemos de usar para cada propósito. Las herramientas que comentamos a continuación son universales o también llamadas multiplataforma, es decir, suelen funcionar en varias clases de ordenadores que se conectan a Internet. Pueden funcionar sobre muchas versiones de distintos sistemas operativos tales como unix, Macintosh, MS-DOS, OS/2, VMS, Windows, etc. He aquí las más importantes.

Telnet

Si queremos acceder desde nuestro ordenador habitual a otro ordenador en el que queramos trabajar usamos *Telnet*. De este modo utilizamos la pantalla de nuestro ordenador como si fuese la pantalla del ordenador al que acabamos de conectarnos. A esto se le conoce como «abrir una sesión remota». El ordenador local abre un canal de comunicación con el ordenador remoto y nos permite hacer uso del teclado y pantalla local como si fuese la del remoto. Con ello podemos acceder, por ejemplo, al ordenador central de la biblioteca de la universidad y consultar bibliografía.

Email

Se utiliza para intercambiar mensajes y datos con un usuario predeterminado. Conociendo la dirección de correo electrónico de alguien podemos enviarle un mensaje que puede ser un texto o incluso contener datos binarios codificados; podríamos entonces enviar documentos de aplicaciones como hojas de cálculo, bases de datos, procesadores de texto, etc. Este mensaje puede ir saltando de ordenador en ordenador hasta llegar al ordenador del usuario destinatario, tal y como lo haría una carta de oficina en oficina de correos. Los mensajes pueden estar protegidos contra lectura indeseada por una palabra clave.

News

Es parecido a *email*, pero aquí los mensajes que escribimos serán leídos por todos los suscritos al grupo de *news* al que hemos enviado el mensaje. Igualmente, si estamos interesados en leer noticias sobre un tema en particular deberemos suscribirnos al grupo que más se asemeje a lo que vamos buscando. Por ejemplo: si deseamos leer *news* sobre el proyecto genoma humano nos apuntaremos al grupo:

bionet.molbio.genome-program

FTP

Se usa para acceder a servidores de ficheros remotos. Se establece una sesión de comunicación entre 2 ordenadores, permitiendo al usuario consultar el contenido de los directorios *públicos* del servidor. Se puede solicitar la transmisión de ficheros a nuestro ordenador local. Se puede acceder a los directorios privados del servidor a través de una cuenta de usuario con *password*.

En el caso de nuestro departamento (CEIFE) recibimos los nuevos datos desde Italia vía *FTP*. De este modo, actualizamos la base de datos con un coste mínimo y una gran rapidez. Además, siendo grandes cantidades (40 Mbytes) de información actualizada, la recibimos casi instantáneamente y en modo desatendido.

Archie

Está basado en *FTP*. Es un sistema dedicado a recopilar el contenido de directorios públicos de otros ordenadores. De este modo, cuando necesitamos un fichero en particular, conectamos con un sistema *Archie*, le interrogamos por nombre de fichero y nos devuelve una lista de servidores de ficheros, nombres de directorio y nombres de ficheros por los que buscar.

Gopher

Es un sistema de recopilación de información documental, al que se accede mediante un sistema ramificado de menús. Cada menú te guía a un documento o a otro menú, que puede estar en la misma máquina o en otra.

WWW

World Wide Web es el sistema de información más moderno y sofisticado que usa Internet para búsquedas de información y oferta de ser-

vicios. Hablaremos de él posteriormente en profundidad.

WAIS

Es un sistema, podríamos decir, intermedio entre *Archie* y *Gopher* pero basado en páginas *Web*. Se encarga de explorar las páginas creando índices de todas las palabras significativas permitiéndonos más tarde encontrar páginas que contengan dichas palabras.

Robots, Worms, Spiders y Crawlers

Son sistemas que se encargan de recorrer la Internet saltando de recurso en recurso, guardando las direcciones y las palabras clave de cada recurso de información. Van generando macroíndices, que después serán explorados a su vez por otros programas para buscar información que corresponda a una pregunta del tipo: quiero saber dónde puedo encontrar información acerca de investigación médica sobre fármacos. Para ello la pregunta sería: *health + research + pharma* (depende del sistema que usemos para búsqueda). El sistema nos contesta con una lista de recursos, con un pequeño resumen de la página, en donde podemos consultar al respecto. Estos sistemas son unas de las herramientas más útiles y potentes de la Internet.

Aplicaciones front-end

Son, por ejemplo, los programas que se usan para acceder a recursos de información remotos, tipo bases de datos documentales, como Medline (bibliografía). Se usa un programa cerrado para la comunicación por protocolos TCP/IP con el ordenador remoto que contiene la información.

Compartir recursos

Toda esta macroestructura de vías de información, herramientas, bancos de datos y aplicaciones de búsqueda y manejo de información tiene como objetivos fundamentales proveer de una fuente de información pública, fiable, actualizada y fácilmente consultable a cualquier investigador que tenga acceso a Internet. La potencia y flexibilidad de estas herramientas hace posible actualmente lo que hace unos años era ciencia ficción. Como veremos a continuación, las búsquedas de información por Internet son sencillas y potentes. Encontramos información

que «se dice obsoleta» de sólo 2 meses de antigüedad.

Los usuarios de Internet ponen su información accesible al resto del mundo para que todos puedan compartir sus conocimientos, ver los resultados de sus investigaciones y hacer comentarios al respecto, refutando o aceptando los hechos. Cuando se pretende comenzar un trabajo, lo primero que se debe hacer es comprobar si ya hay alguien trabajando en lo mismo o ya lo ha hecho, para no reinventar la rueda. Se puede entonces seguir la línea de investigación o desviarse por nuevos cauces. El trabajo de investigación en la «aldea global» nos lleva a formar «grupos de investigación virtuales» en los que sus miembros no tienen por qué conocerse personalmente, pero pueden colaborar en proyectos cuya vía de enlace es Internet. Enviando protocolos de investigación vía *email*, recibiendo ficheros de datos por *FTP*, leyendo los últimos comentarios en los grupos de *news*, publicando los resultados de sus trabajos en páginas *Web*, etc. disponemos de una plataforma de trabajo tan potente y dinámica como nunca habíamos tenido oportunidad.

WWW

WWW es el acrónimo de *World Wide Web*, que podría traducirse como telaraña a nivel mundial. Hace referencia a la estructura de Internet, en la que los ordenadores se conectan unos a otros por múltiples vías.

Usa toda la infraestructura de Internet, pero se apoya en la tecnología del *Hypertext Markup Language* (HTML), un lenguaje de programación de páginas de información con formato hipertexto, que permite visualizar información de tipo texto y gráficos. Incluso reproduce sonidos y vídeo en máquinas con *hardware* que lo permitan. En dichas páginas la información puede leerse como en una página de un procesador de textos normal, pero en algunas zonas encontramos **enlaces** (en inglés, *hyperlinks*) con otras partes del texto. Los enlaces, que son palabras o frases en negrita y subrayadas, nos amplían la información a la que estábamos accediendo y nos llevan a nueva información que puede estar localizada en la misma página, en otra página del mismo ordenador o en otra página de otro ordenador remoto. Este es el secreto del WWW. La información está distribuida y relacionada por proximidad temática. Vamos buscando y obteniendo la información necesaria «a demanda».

Sobre las páginas *Web* se construyen a su vez nuevas aplicaciones, ya que el lenguaje HTML

es programable. Podemos detectar desde dónde se nos está pidiendo información, facilitándola en el formato e idioma adecuado en cada momento. Podemos pedir información al «visitante» para actualizar una base de datos o bien si el visitante nos solicita información de cualquier tipo podemos pedirle la dirección de correo o correo electrónico para enviarla haciéndole rellenar un cuestionario en la propia página *Web* que está viendo en su ordenador. También podemos presentar una lista de nuestros servicios o productos, o en nuestro caso una lista de los *abstracts* de los trabajos publicados.

Desde las páginas *Web* podemos lanzar programas que interroguen una base de datos y devolver el resultado de la búsqueda como otra página en el mismo momento. Creamos una nueva página de forma instantánea automáticamente. Las posibilidades del HTML son enormes, y como ejemplos podemos citar: búsquedas de contenidos de otras páginas *Web* de todo el mundo (*Yahoo*, *Lycos*, etc.); tutoriales de cualquier tipo; búsquedas de reacciones adversas en bases de datos farmacológicas; presentaciones de productos comerciales; búsquedas de audición de maquetas de música; visualización de secuencias de vídeo; búsquedas de alojamientos y restaurantes, etc.

Futuro

Podemos jugar a prever el porvenir de los métodos de investigación que se servirán de la red Internet. Ya hemos comentado algo acerca de los *grupos virtuales de investigación* en los que la comunicación a cualquier nivel es por Internet. Podríamos aventurar que es una forma de *teletrabajo*. Esta relación laboral puede motivar que, de vez en cuando, sea necesario realizar una sesión conjunta cara a cara. Podemos organizar una *teleconferencia* a través de Internet.

De igual modo que la aparición de los diarios virtuales en Internet, que están haciendo que las empresas que editan los diarios en papel ya estén editando páginas sobre Internet, las nuevas vías de publicación de los resultados de trabajos de investigación podrían ser las de *autopublicar* en los servidores de información departamental. De este modo, los resultados pueden ser inmediatamente accesibles a todo el mundo, en un formato, además, procesable y editable para que sea más cómodo. Estos *trabajos autopublicados* podrían haber estado revisados por expertos en la materia que habrían recibido el original por *email* y contestado al autor en un muy breve plazo de tiempo. La pu-

blicación después de la revisión es casi inmediata, ahorrando así mucho del tiempo que transcurre entre el envío para publicación y la disponibilidad en papel. La calidad de estos trabajos vendría refrendada por dichos revisores y sería la comunidad científica quien juzgaría al final la calidad y la relevancia del trabajo.

Direcciones útiles

Organizaciones de Salud

CEIFE-Universidad Complutense de Madrid
<http://www.ceife.ucm.es>
 NIH. Instituto Nacional de la Salud de EE.UU.
<http://www.nih.gov/>
 World Health Organization. WHO. OMS.
<http://www.who.org/>
 PAHO-Pan-American Health Organization
<http://www.paho.org/>
 FDA-Food and Drug Administration
<http://www.fda.gov/fdahomepage.html>
 GalaxyNet: Health
<http://www.einet.net/galaxy/Community/Health.html>
 PharmInfo
<http://pharminfo.com/>
 American Medical Association
<http://www.ama-assn.org/>
 Virtual Hospital
<http://vh.radiology.uiowa.edu/>
 PharmWeb
<http://www.mcc.ac.uk/pharmweb/>
 New England Epidemiology Institute
<http://epidemiology.com/>
 ISPE-International Society for
 Pharmacoepidemiology
<http://www.kumc.edu/ISPE/>

Revistas

British Medical Journal
<http://www.bmj.com/bmj/>

Otras direcciones

Yahoo. Un buscador y catalogador de información en páginas *Web*. Junto con *Lycos*, *InfoSeek* y *WebCrawler* son los más conocidos.
<http://www.yahoo.com/Health/>

Glosario

ARPANET: *Advanced Research Projects Agency Network*. Red de la agencia de proyectos de investigación avanzados de EE.UU.

Browser: programa cliente del *World Wide Web*. Permite «viajar» por Internet explorando sus recursos y accediendo de una manera fácil, dinámica e interactiva a los servicios de la red. Usa de las capacidades hipertexto (HTML) y de los protocolos *HTTP*.

Cliente: un programa que solicita servicios de otro programa (servidor) que los sirve.

Email: es el acrónimo de *electronic mail* (correo electrónico). La gran mayoría de los usuarios de máquinas conectadas a Internet hacen uso del correo electrónico para intercambiar mensajes con otros usuarios en todo el mundo. Los sistemas de correo se encargan de encaminar los mensajes de máquina en máquina hasta llegar a la máquina destino, como lo haría un sistema de correo de oficina en oficina.

Email address: significa dirección de correo electrónico (véase *email*).

FTP: *File Transfer Protocol*. Es una norma o protocolo para copiar ficheros de un ordenador a otro.

HTML: *HyperText Markup Language*. Lengua-je hipertexto basado en marcas. Es el lenguaje con el que se escriben las páginas *Web*.

HTTP: *HyperText Transport Protocol*. Protocolo de transporte de información hipertexto. Es la base del *World Wide Web*.

Internet: la red mundial de ordenadores conectados mediante protocolos *TCP/IP*.

ListServ: servidor de listas de correo electrónico. Se encarga de contestar automáticamente mensajes de los suscriptores de una (o varias) lista de correo.

Mailing list: lista de correo. Conjunto de direcciones de correo que tienen en común su participación en algún tema de diálogo en particular. Permite poner en contacto a personas o instituciones que participan en un foro de debate común. Para participar se usa un programa para leer correo y para contestar hay que enviar un mensaje al *ListServ*.

Malla Multimedia Mundial (véase *World Wide Web*).

Newsgroup: grupo de *news*. Es similar a la mailing list, pero a un nivel más amplio. Forma parte de *Usenet*. Básicamente se diferencian en el número de gente que participa y en las aplicaciones informáticas que lo hacen posible. Las *newsgroup* son más activas y más globales. El acceso es más sencillo. Para leerlas se usan programas para leer *News*.

Server: servidor de información o de ficheros. Un ordenador que está conectado a Internet para facilitar recursos a clientes de toda la red.

TCP/IP: *Transmission Control Protocol/Internet Protocol*. Es básicamente un conjunto de protocolos de control y transmisión de información entre ordenadores de la red Internet. En él se basan el resto de protocolos y aplicaciones de comunicación y búsqueda de Internet.

Telnet: un protocolo que permite trabajar a distancia sobre otro ordenador.

Usenet: red mundial de grupos de noticias agrupadas por miles de temas. Para leer las *news* hay que conectarse a un servidor de noticias y usar un programa lector de noticias. Cuando se contesta a una noticia, la respuesta se envía al grupo de *news* y la pueden leer todos los suscriptores.

Web (véase *World Wide Web*).

World Wide Web (WWW): Malla Multimedia Mundial. Un sistema que organiza la información y otros recursos de Internet mediante enlaces de hipertexto y que permite explorar dichos recursos usando un *Browser*.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Relación de las principales referencias útiles sobre INTERNET:

Caballar JA. Internet. El mundo en tus manos. Madrid: Rama, 1994.

Comer D. The Internet book: Everything you need to know about computer networking and how the Internet works. Englewood Cliffs: Prentice Hall, 1994.

Eddings J. How the Internet works. Emeryville: Ziff-Davis Press, 1994.

Engst AC. Internet Starter Kit for Macintosh (2ª ed.). Indianapolis: Hayden Books, 1994.

Engst A, Low C, Simon M. Internet starter kit for Windows. Indianapolis: Hayden Books, 1994.

Gilster PA. The Internet made easy. *Compuserve Magazine*, junio de 1995.

Hahn H, Stout R. The Internet complete reference. Berkeley: Osborne-McGraw-Hill, 1994.

Internet World Magazine. On Internet '94: an international title and subject guide to electronic journals, newsletter, texts, discussion lists, and other resources on the Internet. Meckler, 1994.

Krol E. The whole Internet user's guide and catalog (2ª ed.). Sebastopol: O'Reilly & Associates, 1994.

Pastor X, Jaureguizar J. Internet en la práctica médica. *Jano* 1995; 49: 101-105.

Thomas BJ. The Internet for scientists and engineers. Bellingham: SPIE Optical Engineering Press, 1995.

