



Farmacia HOSPITALARIA

Volumen 40. Número 1. Enero 2016

ÓRGANO OFICIAL DE EXPRESIÓN CIENTÍFICA DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACIA HOSPITALARIA

Versión completa de la revista en www.sefh.es y www.farmaciahospitalaria.grupoaulamedica.com

Editorial

- 1 **Retos en la formulación magistral oftálmica**
Anxo Fernández-Ferreiro, Miguel González-Barcia, Francisco J Otero Espinar, José Blanco Méndez y María Jesús Lamas

Originales

- 3 **Análisis de la concordancia entre los valores estimados de aclaramiento de creatinina utilizando la fórmula de Cockcroft-Gault y el valor real determinado en pacientes del Hospital Clínica Bíblica**
José Miguel Chaverri-Fernández, Esteban Zavaleta-Monestel, José Pablo Díaz-Madriz, Angie Ortiz-Ureña, Mónica Ramírez-Hernández y Karina Trejos-Morales
- 14 **Quimioterapia al final de la vida; análisis de la práctica clínica en pacientes adultos onco-hematológicos con cáncer**
Pilar Taberner Bonastre, María Teresa Taberner Bonastre, Enrique Soler Company y María Dolores Pérez-Serrano Lainosa
- 25 **Aplicaciones de *smartphone* para pacientes con cáncer; ¿qué conocemos sobre ellas?**
Roberto Collado-Borrell, Vicente Escudero-Vilaplana, Sara Ibáñez-García, Almudena Ribed-Sánchez, María Sanjurjo-Sáez y Ana Herranz-Alonso
- 36 **Evaluación de dos sistemas cerrados en el proceso de elaboración de quimioterapia parenteral**
Sandra Gómez-Álvarez, Begoña Porta-Oltra, Marta Hernández-Griso, Francisca Pérez-Labaña y Mónica Climente-Martí
- 44 **Efecto de una dosis de lidocaína y ketamina sobre el consumo intraoperatorio de opioides en pacientes sometidas a cirugía ginecológica electiva bajo anestesia general. Estudio piloto aleatorizado y controlado con placebo**
Jusset Teresa García-Navia, Javier Tornero López, Juan José Egea-Guerrero, Ángel Vilches Arenas y Tiburcio Vázquez Gutiérrez

Cartas al director

- 52 **Uso de leflunomida en infección de citomegalovirus resistente: a propósito de un caso**
Isabel Gómez Valbuena, Daniele Alioto, Olga Serrano Garrote y José Miguel Ferrari Piquero
- 55 **Neumonitis intersticial por mesalazina en paciente con colitis ulcerosa**
Elena Prado Mel y María Gil López
- 58 **Individualización posológica de enoxaparina en un obeso extremo mediante la monitorización del factor anti-Xa**
Arantxa Andújar Mateos, Carmen Matoses Chirivella, Francisco José Rodríguez Lucena y Andrés Navarro Ruiz

Otros

- 60 **Revisores de originales publicados 2015**
- 62 **Informe sobre el proceso editorial interno de la revista en 2015**





Farmacia HOSPITALARIA

ÓRGANO OFICIAL DE EXPRESIÓN CIENTÍFICA DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACIA HOSPITALARIA

FUNDADA EN 1977 POR LA JUNTA DIRECTIVA DE LA S.E.FH.

Directora

Dra. Guadalupe Piñeiro Corrales
*Jefe de Servicio de Farmacia del Complejo Hospitalario
Universitario de Vigo (Chuvi). Sergas.*
guadalupe.pineiro.corrales@sergas.es

Editor Jefe

Javier Sanz Valero
*Universidad Miguel Hernández
(Sant Joan d'Alacant)*
jsanz@umh.es

Responsable Área Publicaciones de la S.E.FH.

Dña. Ana Lozano Blázquez

FARMACIA HOSPITALARIA está incluida en: Index Medicus, MEDES, EMBASE/Excerpta Medica, Embase Alert, International Pharmaceutical Abstracts, ADIS LMS Drug Alert, Inside Conferences, Índice Bibliográfico Español en Ciencias de la Salud (IBECS), CINAHL.

Normas de publicación de la revista: http://www.grupoaulamedica.com/FH/normas_de_publicacion.asp



Edición y Administración
Grupo Aula Médica, S.L.

OFICINA

Isabel Colbrand, 10-12
Oficina 140, Planta 5.ª - 28050 Madrid
Tel.: 913 446 554 - Fax: 913 446 586
www.clubaulamedica.es

Dep. Legal: M-39.835-2012

© Grupo Aula Médica, S.L. 2016

Reservados todos los derechos de edición. Se prohíbe la reproducción o transmisión, total o parcial de los artículos contenidos en este número, ya sea por medio automático, de fotocopia o sistema de grabación, sin la autorización expresa de los editores.

Copyright 2016 Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH).

Farmacia Hospitalaria se distribuye exclusivamente entre los profesionales de la Salud. Ni Grupo Aula Médica ni la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria tendrán responsabilidad alguna por las lesiones y/o daños sobre personas o bienes que sean el resultado de presuntas declaraciones difamatorias, violaciones de derechos de propiedad intelectual, industrial o privacidad, responsabilidad por producto o negligencia. Tampoco asumirán responsabilidad alguna por la aplicación o utilización de los métodos, productos, instrucciones o ideas descritos en el presente material. En particular, se recomienda utilizar una verificación independiente de los diagnósticos y de las dosis farmacológicas.

Suscripción y pedidos
Grupo Aula Médica, S.L.

Tarifas de suscripción:

Profesional: 159 € (IVA incluido) • *Institución:* 420 € (IVA incluido)

- **Por teléfono:** 913 446 554
- **Por fax:** 913 446 586
- **Por e-mail:** consuelo@grupoaulamedica.com

www.clubaulamedica.es



Farmacia HOSPITALARIA

ÓRGANO OFICIAL DE EXPRESIÓN CIENTÍFICA DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACIA HOSPITALARIA

JUNTA DE GOBIERNO SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACIA HOSPITALARIA

Presidente

D. Miguel Ángel Calleja Hernández

Vicepresidenta

Dña. Ana Lozano Blázquez

Tesorero

D. Javier García Pellicer

Secretaria

Dña. Montserrat Pérez Encinas

Delegado Autonómico Andalucía

D. Ramón Morillo Verdugo

Delegado Autonómico Aragón

Dña. M^a Dolores Solano Aramendia

Delegado Autonómico Baleares

D. Pere Ventayol Bosch

Delegado Autonómico Canarias

D. Héctor Alonso Ramos

Delegado Autonómico Cantabria

Dña. María Ochagavía Sufrategui

Delegado Autonómico Castilla y León

Dña. Blanca de la Nogal Fernández

Delegado Autonómico Castilla-La Mancha

Dña. Carmen Encinas Barrios

Delegado Autonómico Cataluña

Dña. Edurne Fernández de Gamarra Martínez

Delegado Autonómico Comunidad de Madrid

Dña. Eva Negro Vega

Delegado Autonómico Comunidad de Murcia

Dña. Elena Pilar Urbieto Sanz

Delegado Autonómico Comunidad Valenciana

D. Andrés Navarro Ruiz

Delegado Autonómico Extremadura

Dña. María José Izquierdo Pajuelo

Delegado Autonómico Galicia

Dña. Guadalupe Piñeiro Corrales

Delegado Autonómico La Rioja

Dña. Pilar Blázquez Bea

Delegado Autonómico Navarra

Dña. Azucena Aldaz Pastor

Delegado Autonómico País Vasco

Dña. M^a Dolores Martínez García

Delegado Autonómico Principado de Asturias

Dña. Cristina Calzón Blanco

Vocal de Residentes

D. Manuel Soria Soto



Farmacia HOSPITALARIA

ÓRGANO OFICIAL DE EXPRESIÓN CIENTÍFICA DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACIA HOSPITALARIA

Directora

Dra. Guadalupe Piñeiro Corrales
*Jefe de Servicio de Farmacia del Complejo Hospitalario
Universitario de Vigo (Chuvi). Sergas.*
guadalupe.pineiro.corrales@sergas.es

Editor Jefe

Javier Sanz Valero
Universidad Miguel Hernández
(Sant Joan d'Alacant)
jsanz@umh.es

Comité editorial

Ana Álvarez Díaz
Hospital Ramon y Cajal - Madrid
aalvarezd@salud.madrid.org

Olga Delgado Sánchez
*Hospital Son Espases -
Palma De Mallorca*
olga.delgado@ssib.es

Milagros García Peláez
Hospital Parc Taulí - Sabadell
icosgp@gmail.com

Álvaro Giménez Manzorro
Hospital Gregorio Marañón - Madrid
alvaro.gimenez@salud.madrid.org

Olatz Ibarra Barrueta
Hospital De Galdakao - Galdakao
olatzibarra@gmail.com

Eduardo López Briz
*Hospital Universitario y Politécnico
La Fe - Valencia*
lopez_edubri@gva.es

M^a Carmen López Cabezas
*Hospital Clínic i Provincial -
Barcelona*
mclopez1@clinic.ub.es

Irene Mangues Bafalluy
Hospital Arnau De Vilanova - Lérida
imangues.lleida.ics@gencat.cat

Juan Enrique Martínez De La Plata
Hospital De Poniente - El Ejido
juanenriquemartinezdelaplata@gmail.com

Cecilia Martínez Fernández-Llamazares
Hospital Gregorio Marañón - Madrid
cecilia.martinez@salud.madrid.org

José Manuel Martínez Sesmero
Hospital Virgen de la Salud - Toledo
jmmartinezs@gmail.com

Javier Merino Alonso
*Hospital Nuestra Señora de Candelaria -
Sta. Cruz De Tenerife*
fmeralo@gobiernodecanarias.org

Xavier Milara Paya
Hospital Arnau De Vilanova - Valencia
xmilara@hotmail.com

Rosario Olivera Fernández
*Estructura Organizativa de Gestión
Integrada - Pontevedra*
rosario.olivera.fernandez@sergas.es

M^a José Otero López
Hospital Univ. Salamanca - Salamanca
mjotero@telefonica.net

Javier Sáez de la Fuente
Hospital Infanta Leonor - Madrid
javier.saezde@salud.madrid.org

Mariola Sirvent Ochando
Clínica Vistahermosa - Alicante
m.sirvento@telefonica.net

Marisol Ucha Sanmartín
*Estructura Organizativa de Gestión
Integrada - Vigo*
marisol.ucha.sanmartin@sergas.es

Armando João Alcobia da Silva Martins
*Hospital Garcia de Orta
Almada - Portugal*

Teresa Bermejo Vicedo
*Hospital Ramon y Cajal
Madrid*

Angel Carracedo Alvarez
*Universidad de Santiago de Compostela
Santiago de Compostela - España*

Matthew C. Grissinger
*Institute for Safe Medication Practices
Horsham (Pennsylvania) - Estados Unidos*

José Antonio de Oliveira Batistuzzo
*Faculdade de Farmácia Oswaldo Cruz
São Paulo - Brasil*

Comité científico

Jesus Rodriguez Baño
*Unidad Intercentros de
Enfermedades Infecciosas,
Microbiología y Medicina Preventiva,
Hospitales Universitarios
Virgen Macarena y Virgen del Rocío
Sevilla - España*

Rita Shane
*Cedars-Sinai Medical
Center Beverly
(Los Angeles) - Estados Unidos*

Anthony Sinclair
*Birmingham Children's Hospital
NHS Foundation Trust
Birmingham
Reino Unido*

Arash Talebi Dabestani
*New York University
Langone Medical Center
New York - Estados Unidos*

William Thornhill
*Evelina London Children's Hospital
Londres*

Lloyd Vernon Allen Jr.
*International Journal
of Pharmaceutical Compounding
Edmond (Oklahoma)
Estados Unidos*

Jean Vigneron
*University Hospital
Vandoeuvre - Francia*

NORMAS DE PUBLICACIÓN EN LA REVISTA

Política editorial

La revista Farmacia Hospitalaria es el órgano de expresión de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH). Publica artículos en español o inglés relacionados con la terapia farmacológica y el desarrollo profesional de la especialidad a la que representa.

Los artículos deben enviarse a la revista a través del sistema *online* de gestión. Los manuscritos deben elaborarse siguiendo las recomendaciones del Comité Internacional de Directores de Revistas Médicas en su última versión (disponible en <http://www.icmje.org>), y ajustarse a las normas aquí presentadas. La falta de consideración de estas instrucciones, además de producir un retraso en el proceso editorial, puede causar el rechazo del trabajo.

Igualmente, la falta de adherencia de los trabajos presentados a las instrucciones recogidas en este documento causará la devolución del trabajo a sus autores para que subsanen las deficiencias encontradas antes de proseguir con el proceso editorial.

Los artículos que se remitan deben ser originales e inéditos y no habrán sido publicados con anterioridad ni estar en evaluación en ninguna otra revista.

Todos los manuscritos se someterán a un proceso estandarizado de revisión anónima «por pares». El comité editorial remitirá a los/as autores/as el informe de los/as revisores/as, que también será anónimo, y al que deberán contestar de acuerdo con las recomendaciones que se les indiquen. Posteriormente se confirmará la aceptación del manuscrito. En todo caso, el comité editorial se reserva el derecho de rechazar los originales que no juzgue apropiados, así como proponer las modificaciones que considere oportunas. Las cartas al director pueden ser aceptadas directamente por el/la directora/a, previo informe del comité editorial. Los/as autores/as que consideren muy importante la rápida publicación de su trabajo deberán indicarlo expresamente en la carta de presentación, justificándolo adecuadamente. A juicio del comité editorial de la revista estos trabajos tendrán un proceso de revisión preferente. Los juicios y opiniones emitidos en los artículos, así como los posibles errores o falsedades, son responsabilidad exclusiva de los/as autores/as.

Todos los artículos aceptados quedan como propiedad de Farmacia Hospitalaria y, por tanto, de la SEFH, y no podrán ser reproducidos en parte o totalmente sin su permiso. Los/as autores/as ceden, en el supuesto de publicación, de forma exclusiva los derechos de edición, reproducción, distribución, traducción y comunicación pública (por cualquier medio o soporte sonoro, audiovisual o electrónico) de su trabajo. El comité editorial de Farmacia Hospitalaria podrá incluir el artículo en los índices nacionales e internacionales o bases de datos que considere oportuno. Para ello, se adjuntará una carta de cesión de derechos en el momento del envío del trabajo a través del sistema *online* de gestión de manuscritos.

Tipos y extensión de los artículos

Editorial. Puede ser de carácter científico o de carácter profesional referente a aspectos relacionados con los órganos de gestión de la SEFH, con los comités de la revista, temas actuales de la farmacia hospitalaria o de la terapéutica en general. También puede publicarse un editorial previa solicitud de los/as autores/as interesados/as y valoración por el comité editorial (se recomienda consultar previamente con el editor/a jefe de la revista).

Original. Trabajo de investigación cuantitativa o cualitativa relacionado con cualquier aspecto de la investigación en el campo de la farmacia hospitalaria.

Este tipo de artículo debe incluir un texto antes de la introducción en el que se explique qué aporta el estudio realizado a la literatura científica, con el fin de ofrecer a los/as lectores/as una visión general del contenido más relevante, (ver procedimiento de envío, segundo documento, aportación a la literatura científica).

Original breve. Trabajo de la misma característica que el original, que por sus condiciones especiales y concreción, puede ser publicado de manera más abreviada.

Revisión. Trabajo de revisión, preferiblemente mediante metodología sistemática, con o sin meta-análisis, sobre temas relevantes y de actualidad para la farmacia hospitalaria.

Artículo de opinión. Los trabajos publicados en esta sección pueden ser encargados por el comité editorial o remitidos espontáneamente por los/as autores/as. Todos los trabajos recibidos para esta sección serán sometidos a revisión por el comité editorial, y si procede son enviados a revisores/as externos/as. Salvo que se indique de forma expresa, no representará la postura oficial del comité editorial de la revista ni de la SEFH.

Cartas al director. Tendrá cabida en esta sección cualquier comunicación breve que comente:

- Casos clínicos que describan nuevos acontecimientos adversos a medicamentos, nuevas interacciones, efectos paradójicos, comportamientos farmacocinéticos

atípicos, evaluación de la efectividad de tratamientos o cualquier otro hallazgo «relevante» basado en un caso.

- Comentarios sobre una publicación previamente aparecida en la revista. Tendrán preferencia y se publicarán de forma más rápida las cartas que hagan referencia a artículos aparecidos en el número anterior.
- Comentarios sobre la línea editorial de la revista, el desarrollo de la especialidad, cuestiones relativas al sistema sanitario, a la investigación y al desarrollo de nuevos fármacos, o a noticias de actualidad científica, siempre que tengan un claro interés para la farmacia hospitalaria.

Extensión orientativa de los artículos

Tipo de artículo	Resumen	Texto	Tablas y figuras	Referencias
Editoriales	- - -	2.000 palabras	1	10
Originales	Estructurado 250 palabras	3.500 palabras	6	30
Originales breves	Estructurado 150 palabras	2.000 palabras	3	15
Revisión	Estructurado 300 palabras	6.000 palabras	6	150
Opinión	250 palabras	2.000 palabras	2	15
Cartas al director	- - -	400 palabras	1	5

Eventualmente se podrá incluir, en la edición electrónica, una versión más extensa o información adicional.

NORMAS DE PRESENTACIÓN

Aspectos formales del artículo

Farmacia Hospitalaria publica artículos en español y en inglés. Cuando el artículo esté en inglés, antes de su envío a la revista debe ser revisado por una persona angloparlante y, en todo caso, ha de incluir tanto un resumen en español como en inglés.

El texto debe presentarse en formato Word, con un interlineado de 1,5 en todas sus secciones, márgenes de 2 centímetros y con las páginas numeradas en la parte inferior derecha. Se evitará el uso de abreviaturas en el título y en el resumen del trabajo. La primera vez que aparezca una abreviatura en el texto debe estar precedida por el término completo a que se refiere, excepto en el caso de unidades de medida. Éstas se expresarán preferentemente en Unidades del Sistema Internacional. Las cifras decimales se separan de las unidades mediante una coma y los millares se indican mediante un punto. En los artículos en inglés se deberá seguir la puntuación correspondiente (unidades mediante un punto y millares con una coma).

Recomendaciones para la publicación

Farmacia Hospitalaria se adhiere a los «requisitos de uniformidad para manuscritos enviados a revistas biomédicas» elaborados el Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, en su edición más actual, cuyo texto oficial se encuentra disponible en: <http://www.icmje.org/>

Para la publicación de sospechas de reacciones adversas a medicamento se deberán seguir las directrices promulgadas por el Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano; texto disponible en: <http://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/docs/guidelines-traducidas-2007.pdf>

A la hora de redactar artículos sobre farmacoeconomía se deberá seguir el Consenso sobre Criterios en Economía de la Salud; texto disponible en: <http://hdl.handle.net/1871/23210/>

Para realización de ensayos clínicos hay que considerar las normas dictadas por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, disponible en: <http://www.aemps.gob.es/investigacionClinica/medicamentos/ensayosClinicos.htm>; y figurar en el registro español de estudios clínicos (el código de identificación debe hacerse constar en el artículo de publicación).

Guías para la publicación de diseños específicos

Farmacia Hospitalaria recomienda seguir la guía STROBE (*Strengthening the Reporting of OBservational studies in Epidemiology*) para la publicación de estudios observaciona-

les (transversales, casos y controles, y cohortes), disponible en: <http://www.strobe-statement.org/>; CONSORT (*Consolidated Standards of Reporting Trials*) para los ensayos clínicos, disponible en: <http://www.consort-statement.org/>; TREND (*Transparent Reporting of Evaluations with Nonrandomized Designs*) para los estudios de intervención no aleatorizados, disponible en: <http://www.cdc.gov/trendstatement/>; STARD (*STAndards for the Reporting of Diagnostic accuracy studies*) para artículos sobre pruebas diagnósticas; disponible en: <http://www.stard-statement.org/> y PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) para revisiones sistemáticas y meta-análisis, disponible en: <http://www.prisma-statement.org/>. Para más información sobre informes relacionados con la investigación sanitaria puede consultarse el sitio Web de EQUATOR Network, centro de recursos para la presentación correcta de informes sobre estudios de investigación sanitaria (<http://www.espanol.equator-network.org/home/>).

Adherencia a recomendaciones éticas

Los estudios enviados, en caso de que se hayan realizado con personas o animales, deberán haber sido evaluados y autorizados previamente por comités de investigación o de ensayos clínicos y confirmar que se adhiere a los principios básicos de la Declaración de Helsinki de la *World Medical Association* (texto disponible en: <http://www.wma.net/es/20activities/10ethics/10helsinki/>).

En especial se deberá informar que los datos de pacientes se han obtenido tras la firma de un consentimiento informado cuando éste sea necesario. Del mismo modo, los autores deberán declarar que se han seguido los protocolos establecidos por sus respectivos centros sanitarios para acceder a los datos de las historias clínicas a los fines de poder realizar este tipo de publicación con finalidad de investigación/divulgación para la comunidad científica. Todas estas condiciones deben figurar clara y detalladamente en el apartado de Métodos.

Cuando se presenten trabajos que analicen sospechas de reacciones adversas, deberá indicarse que tales han sido comunicadas al Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de uso Humano (SEFV-H). Para llevar a efecto tal notificación se podrá utilizar el portal <http://www.notificaRAM.es>

PROCEDIMIENTO DE ENVÍO

Los artículos deben remitirse por vía electrónica a través de la dirección Web <http://www.aulamedica.es/gdcr/index.php/ffh/index>, donde se encuentra toda la información necesaria para realizar el envío. A través de esta página Web también podrá realizar un seguimiento del estado del artículo.

Los artículos se introducirán en el sistema en varios archivos:

- Primer documento que incluirá la página del título, carta de presentación, declaración de autoría, financiación, agradecimientos y conflicto de interés.
- Segundo documento con el cuerpo del texto (resumen y palabras clave, *abstract* y *keywords*, introducción, métodos, resultados, discusión, bibliografía, tablas y pies de figura).
- Figuras.

En el sistema de envío online se encontrarán instrucciones más detalladas.

Proceso de revisión: Siempre que se sugiera efectuar modificaciones en los artículos, los autores deberán remitir junto a la nueva versión del artículo una explicación detallada de las modificaciones realizadas, las sugeridas tanto por los informes de los expertos consultados como por el comité editorial de la revista.

Primer documento

Página del título: Contendrá el título del trabajo, los autores y su filiación, el autor responsable del manuscrito y su dirección, y el número de palabras de los resúmenes y del manuscrito.

El título deberá describir adecuadamente el contenido del trabajo y ser lo más conciso posible, en una sola frase (en general, no más de 15 palabras). Se deben evitar los acrónimos, códigos y símbolos que no sean de uso común.

Debe figurar una traducción fidedigna del título al inglés.

Los autores indicarán el nombre (sin abreviar) con uno o dos apellidos. Posteriormente y en línea inferior, se indicará el servicio o departamentos a los que pertenecen y la institución correspondiente. No se indicará el grado académico ni la categoría profesional de los/as autores/as. Es importante tener en cuenta los requisitos de autoría grupal. Farmacia Hospitalaria recomienda a los autores que definan su «apellido bibliográfico» mediante el uso de un sólo apellido o de los dos apellidos unidos por un guión, para evitar confusiones en las bases de datos bibliográficas. Aquellos autores que envíen el manuscrito con dos apellidos deben tener en cuenta que Farmacia Hospitalaria publicará los dos apellidos en la cabecera del artículo y enviará a las bases de datos en las que está indexada la referencia con los dos apellidos, no haciéndose responsable de las posibles confusiones en la citación posterior del autor.

El autor responsable de la correspondencia deberá estar claramente indicado, junto a su dirección profesional o particular completa, incluyendo número de teléfono y correo electrónico. Las direcciones postal y electrónica figurarán en la primera página del artículo si fuera publicado.

Recuento de palabras, indicando por separado el número de palabras del resumen en español y en inglés, y el número de palabras del texto principal (sin incluir la primera página, el resumen/abstract, la bibliografía, las tablas ni las figuras).

Carta de presentación: Debe incluirse un párrafo acerca de cuál es el mensaje principal, ya aportación al conocimiento previo, la originalidad y la relevancia del trabajo. La carta de presentación debe indicar:

- El tipo de artículo, sin perjuicio de la decisión final del comité editorial de la revista.
- Que el trabajo no ha sido publicado previamente, ni se encuentra en proceso de revisión en ninguna otra revista.
- Que se han obtenido las adecuadas autorizaciones para la reproducción de material ya publicado (si es el caso) y que se entregarán a la editorial toda vez que el trabajo haya sido aceptado para publicación.
- Indicación y justificación, si procede, de la necesidad de un proceso rápido de publicación por la especial actualidad de la investigación o la rápida obsolescencia de los datos.

Además, debe dejar constancia del cumplimiento de las normas de la revista, y si hubiera trabajos que pudieran ser considerados publicación redundante se deberá explicar en este apartado, así como cualquier otra eventualidad que pueda ser de interés para el/la editor/a jefe de Farmacia Hospitalaria.

Declaración de autoría: En este apartado se incluirá un párrafo donde se especifique claramente cuál ha sido la contribución de cada uno/una de los autores/as, tanto en el trabajo como en la elaboración del artículo. Los requisitos de uniformidad para la presentación de manuscritos a revistas científicas establecen que las autorías deben basarse en la contribución sustancial, que debe darse simultáneamente a:

- La concepción y el diseño del trabajo, o a la recogida de datos, o al análisis y la interpretación de los datos.
- La escritura del artículo o su revisión crítica con importantes contribuciones intelectuales.
- La aprobación de la versión final para su publicación.

Deben cumplirse todas estas condiciones, ya que la participación exclusiva en la búsqueda y la obtención de fondos, en la recogida de datos o en el análisis estadístico, por ejemplo, no justifica la autoría, ni tampoco la supervisión general del trabajo. El/la autor/a responsable debe asegurar que todas las personas incluidas cumplen realmente los criterios de autoría, y que no se excluye a nadie que también los cumpla.

Financiación: Reconocimiento de las ayudas económicas y materiales que haya podido tener el estudio, e indicar el organismo, la agencia, la institución o la empresa, y el número de proyecto, convenio o contrato. En caso de no contar con financiación externa se hará constar «Sin financiación».

Agradecimientos: Sección donde deben aparecer, si procede, las personas que no reúnen todos los requisitos de autoría, pero que han facilitado la realización del estudio o del artículo. También es un lugar aceptable para citar personas o instituciones que han apoyado el estudio con trabajo o con fondos. Todas las personas mencionadas en la sección de agradecimientos deben conocer y aprobar su inclusión en dicha sección.

Conflicto de interés: Todos los artículos que se envíen a Farmacia Hospitalaria deben contener una declaración de los posibles conflictos de intereses de cada una de las personas firmantes. Los conflictos de intereses pueden ser laborales, de investigación, económicos o morales. Los/las autores/as, al enviar el manuscrito, deben indicar por escrito si existe alguno de estos conflictos. El/la editor/a jefe podrá requerir a los/las autores/as que esta declaración de conflictos se amplíe o detalle al máximo cuando lo considere oportuno. De la misma manera, si no hay ningún conflicto de intereses deberán hacerlo constar explícitamente «Sin conflicto de interés». La inclusión de esta información es requisito indispensable en todos los tipos de artículos anteriormente descritos para ser considerados por parte del comité editorial.

Segundo documento (cuerpo del artículo)

Resumen: En consonancia a las normas de Farmacia Hospitalaria, algunos trabajos deben contener un resumen (ver apartado sobre tipos y extensión de los artículos). Cuando se requiera un resumen estructurado, sus apartados serán: objetivo, método, resultados, conclusiones. El resumen se debe caracterizar por: 1) poder actuar como sustituto del texto si no se dispusiera de él; 2) estar desarrollado en términos concretos, mencionando los puntos esenciales del artículo; 3) no incluir citas bibliográficas, materiales o datos no mencionados en el texto; 4) no deberán utilizarse abreviaturas.

Palabras clave: Debajo del resumen se incluirán de tres a diez palabras clave que identificarán el contenido del trabajo para su inclusión en índices y bases de datos. Salvo

imposibilidad, deberán coincidir con los términos del *Medical Subject Headings* (MeSH) propuestos por la *U.S. National Library of Medicine*, disponibles en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh>.

Abstract y keywords: Encabezando nueva página se incluirá la traducción al inglés del resumen y las palabras clave, con idéntica estructuración y orden.

Aportación a la literatura científica: En los artículos originales se incluirá un breve texto en el que se explique lo que aporta el estudio, con el fin de ofrecer a los/las lectores/as una visión general del contenido más relevante. En este texto no debe copiarse literalmente el contenido del resumen. No contendrá abreviaturas.

Es recomendable incluir la siguiente información:

- Describir en un párrafo de 200 caracteres como máximo qué aporta el estudio realizado al conocimiento ya existente.
- Añadir un segundo párrafo (también de 200 caracteres como máximo) en el que se planteen las implicaciones de los resultados obtenidos, para la práctica, la investigación, las políticas o la farmacia hospitalaria en general.

Introducción: Será lo más breve posible, tratando de justificar la necesidad del trabajo que se presenta. Conviene centrar el problema con datos actuales. Deberá citarse solamente la bibliografía indispensable, según criterios de actualidad y relevancia en relación con los fines del estudio. No se incluirán datos o conclusiones del trabajo que se publica. El último párrafo de la introducción describirá el objetivo (o los objetivos) del trabajo.

Métodos: Se indicará el ámbito donde se ha realizado la investigación, el período o duración, las características de la serie estudiada, el criterio de selección empleado y las técnicas utilizadas, describiendo con precisión cómo se llevó a cabo el estudio, tipo de diseño utilizado, criterios de inclusión y exclusión, pautas de tratamiento, análisis estadístico, etc., y proporcionando los detalles suficientes para que la experiencia pueda repetirse sobre la base de la información aportada. Deberán identificarse los medicamentos o sustancias químicas que se han utilizado, la(s) dosis y vía(s) de administración.

En el caso de las revisiones es muy recomendable describir la búsqueda bibliográfica realizada, los criterios de inclusión y exclusión de los trabajos, el método de evaluación de la calidad de las evidencias encontradas y las técnicas de valoración del resultado que se considera.

Es importante seguir las guías y recomendaciones que proponen las normas de Farmacia Hospitalaria.

Resultados: Describen los hallazgos obtenidos con los materiales y métodos referidos, detallándose tanto los hallazgos positivos como los negativos. Los datos pueden mencionarse en el texto o en forma de tablas o figuras. No deben repetirse en el texto los datos de las tablas o figuras. Se resaltarán o resumirán sólo las observaciones importantes, en línea con el objetivo del estudio.

Discusión: Debe interpretar los resultados, resaltando los aspectos nuevos e importantes del estudio y las conclusiones que de ellos se derivan. Debe relacionar las observaciones que se describen con otros estudios pertinentes. Los autores pueden exponer sus propias opiniones sobre el tema. Se debe discutir: el significado y la aplicación práctica de los resultados; las consideraciones sobre una posible inconsistencia de la metodología y las razones por las cuales pueden ser válidos los resultados; la relación con publicaciones similares y comparación en las áreas de acuerdo y desacuerdo, y las indicaciones y directrices para futuras investigaciones.

Por otra parte, debe evitarse que la discusión se convierta en una revisión del tema y que se repitan los conceptos que hayan aparecido en la introducción. Tampoco deben repetirse los resultados del trabajo. Se evitarán las afirmaciones gratuitas y las afirmaciones no apoyadas en los datos.

Tablas: Se presentarán en hojas aparte que incluirán:

- Numeración de la tabla con números arábigos, que se citará en el texto en orden correlativo.
- Título de la tabla en la parte superior y abreviaturas o siglas en la parte inferior.
- Una sola tabla por hoja.
- Cada columna debe llevar un encabezamiento. El contenido deberá ser autoexplicativo y los datos que se incluyan no deben repetirse ni en el texto ni en otras tablas o figuras. La revista admitirá tablas que ocupen hasta un máximo de una página de Farmacia Hospitalaria. Por tanto, en el caso de tablas muy extensas, se dividirán en varias partes, indicando en cada una de ellas que se trata de una continuación.
- Cuando se haya efectuado un estudio estadístico, se indicará a pie de tabla la técnica empleada y el nivel de significación, si no se hubiera incluido en el texto de la tabla.

Pies de figuras: Apartado, tras las tablas, donde incluir las leyendas de las figuras, indicando el número que les corresponde en caracteres arábigos.

Bibliografía: La bibliografía se presentará según el orden de aparición en el texto, tablas o figuras, con la correspondiente numeración correlativa en caracteres arábigos. En los casos en que la cita se coloque junto a un signo de puntuación, la cita precederá al signo. En el texto, los números irán en formato superíndice. La bibliografía se remitirá como texto estándar, nunca como notas al pie o notas finales. No se aceptarán los códigos específicos de los programas de gestión bibliográfica. Aunque en las bases de datos no aparezcan tildes, las citas de revistas en castellano sí las llevarán.

Se citarán sólo aquellos trabajos que tengan relación con alguna sección del manuscrito, siendo responsabilidad de los autores la adecuada revisión bibliográfica del conocimiento previo en el tema de su investigación. Los revisores considerarán especialmente que toda la bibliografía relevante ha sido valorada.

Las comunicaciones personales y los datos no publicados no se citarán, sino que se hará referencia a ellos en el texto. Los originales aceptados, pero aún no publicados, pueden incluirse en las citas bibliográficas, especificando el nombre de la revista, seguido por «aceptado para su publicación y la fecha de aceptación». En caso de artículos publicados previamente en formato electrónica debe indicarse la fecha de esa publicación.

El formato y estilo de citación debe seguir rigurosamente los «requisitos de uniformidad para manuscritos enviados a revistas biomédicas», disponible en: http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html.

Las abreviaturas de las revistas se ajustarán a las de la *US National Library of Medicine*, página Web de consulta: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/journals>, cuando se trate de una revista no incluida en esta base de datos se pondrá el nombre completo de la revista, sin abreviar.

Pueden consultarse algunos ejemplos según el tipo de documento que vaya a ser citado al final de este documento.

Figuras

Incluirán todo tipo de material no tabular (morfología, algoritmos, histogramas, gráficas, etc.) y se citarán en el texto en orden correlativo. Se remitirán con resolución suficiente y alta calidad, con una flecha indicando la parte superior si no contienen texto. Las leyendas o pies de figuras se escribirán en hoja aparte dentro del archivo del artículo, tras las tablas, indicando el número que les corresponde en caracteres arábigos. En el caso de fotografías de pacientes, estarán realizadas de forma que éstos no sean identificables.

Ejemplos según el tipo de documento que vaya a ser citado:

1. Artículo original o revisión:

Autor/es. Título. Abreviatura internacional de la revista. Año;volumen(número):página inicial-página final (sin repetir las decenas, centenas, etc.)

- Rentero L, Iniesta C, Urbieto E, Madrigal M, Pérez MD. Causas y factores asociados a los errores de conciliación en servicios médicos y quirúrgicos. *Farm Hosp.* 2014;38(5):398-404.
- Sirvent M, Calvo MV, Pérez-Pons JC, Rodríguez-Penín I, Martí-Bonmatí E, Vázquez A, et al; Grupo de Nutrición Clínica de la SEFH. Buenas prácticas para el uso seguro de las bolsas tricamerales de nutrición parenteral. *Farm Hosp.* 2014;38(5):389-97.

2. Artículo original o revisión en suplemento:

- Monje Agudo P, Borrego Izquierdo Y, Robustillo Cortés MA, Jiménez Galán R, Calvo Cidoncha E, Morillo Verdugo R. Encuesta de valoración de la satisfacción de los pacientes con la atención farmacéutica recibida en las consultas de farmacia hospitalaria: Proyecto EVASAF. *Farm Hosp.* 2013;37(Supl 1):S1-7.

3. Artículos pendientes de publicación:

- Olivera-Fernandez R, Fernandez-Ribeiro F, Piñero-Corralles G, Crespo-Diz C. Adherencia a tratamientos antineoplásicos orales. *Farm Hosp.* (pendiente de publicación, aceptado octubre 2014).

4. Libros y monografías:

- Autor/es. Título. Edición. Lugar de publicación: editorial; año.
- Waugh E. Retorno a Brideshead. 5ª ed. Barcelona: Tusquest editores; 2005.
- Girona Brumós L, coordinadora. Introducción a las interacciones farmacológicas. 1ª ed. Madrid: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; 2013.

5. Capítulo de libro:

- Autor/es. Título del capítulo. En: Director/es o Coordinador/es del libro. Título del libro. Edición. Lugar de publicación: editorial; año.
- Aldaz Pastor A, Porta Oltra B. Interacciones farmacológicas de la terapia oncológica. En: Girona Brumós L, coordinadora. Introducción a las interacciones farmacológicas. 1ª ed. Madrid: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; 2013. p. 132-83.

6. *Informe científico o técnico:*

Autor/es. Título del informe. Lugar de publicación: organismo, agencia editora o patrocinadora; año.

- Codex Alimentarius Commission, joint FAO/WHO food standards programme, twenty-seventh session. Report of the tenth session of the codex committee on meat hygiene. Geneva, Switzerland: Food and Agriculture Organization (FAO) and World Health Organization (WHO); 2004. ALINORM 04/27/16.

7. *Tesis doctoral:*

Autor. Título. Edición. Lugar de publicación: editorial; año.

- Provenza Bernal N. Caracterización y estudio de estabilidad de fórmulas magistrales líquidas de administración oral. Barcelona: Departamento de Farmacia i Tecnologia Farmacèutica, Universidad de Barcelona; 2014.

8. *Documentos legales:*

Título del documento legal. Nombre de la publicación, número, (fecha de publicación).

- Real Decreto 175/2001, de 23 de febrero, por el que se aprueban las normas de correcta elaboración y control de calidad de fórmulas magistrales y preparados oficinales. Boletín Oficial del Estado, nº 65, (16 de marzo de 2001).

9. *Material electrónico:*

Artículo original o revisión de revista digital:

Autor/es. Título. Abreviatura internacional de la revista [revista en Internet]. Año [fecha de consulta]; volumen(número): página inicial-página final (sin repetir las decenas, centenas, etc.)*. Disponible en: URL (no poner punto final para evitar errores al copiar la URL)

*En caso de no tener paginado se indica el número aproximado de pantallas

- Rentero L, Iniesta C, Urbieto E, Madrigal M, Pérez MD. Causas y factores asociados a los errores de conciliación en servicios médicos y quirúrgicos. Farm Hosp [revista en Internet]. 2014 [citado 5/11/2014];38(5):398-404. Disponible en: http://www.sefh.es/fh/141_pdf002vol38n5.pdf

- Rentero L, Iniesta C, Urbieto E, Madrigal M, Pérez MD. Causas y factores asociados a los errores de conciliación en servicios médicos y quirúrgicos. Farm Hosp [revista en Internet]. 2014 [citado 5/11/2014];38(5):aprox 10 pantallas. Disponible en: http://www.sefh.es/fh/141_pdf002vol38n5.pdf

Monografía en Internet:

Autor/es. Título [monografía en Internet]. Edición. Lugar de publicación: editorial; año [fecha de consulta]. Disponible en: URL (no poner punto final para evitar errores al copiar la URL)

- Delgado O, Genúa MI, Ibarra O, Morillo R, coordinadores. Modelo de Selección y Atención Farmacéutica de Pacientes Crónicos de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria [Monografía en Internet]. Madrid: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; 2013 [citado 6/11/2014]. Disponible en: http://www.sefh.es/bibliotecavirtual/Cronicos/AF_INFORME_PACIENTE_GESTION_SANITARIA.pdf

Página Web:

Autor/es. Título de la página [página Web]. Lugar de publicación: Editor; Fecha de creación [Fecha de actualización; Fecha de consulta]. Disponible en: URL (no poner punto final para evitar errores al copiar la URL)

- Health & Human Services. NIH US National Library of Medicine [página Web]. Bethesda, MD: US National Institutes of Health; 10/10/1993 [20/10/2014; 07/11/2014]. Disponible en: <http://www.nlm.nih.gov/>

Base de datos en Internet:

Institución/autor. Título [Base de datos en Internet]. Lugar de publicación: Editor; Fecha de creación [Fecha de actualización; Fecha de consulta]. Disponible en: URL (no poner punto final para evitar errores al copiar la URL)

- US National Library of Medicine. Medical Subject Headings (MeSH) [Base de datos en Internet]. Bethesda, MD: US National Institutes of Health; 01/09/1999 [08/09/2014; 07/11/2014]. Disponible en: <http://www.nlm.nih.gov/mesh/>



Farmacia HOSPITALARIA

ÓRGANO OFICIAL DE EXPRESIÓN CIENTÍFICA DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACIA HOSPITALARIA

Sumario

Volumen 40. Número 1.
Enero-Febrero 2016

Editorial

- 1 Retos en la formulación magistral oftálmica
*Anxo Fernández-Ferreiro, Miguel González-Barcia, Francisco J Otero Espinar,
José Blanco Méndez y María Jesús Lamas*

Originales

- 3 Análisis de la concordancia entre los valores estimados de aclaramiento de creatinina utilizando la fórmula de Cockcroft-Gault y el valor real determinado en pacientes del Hospital Clínica Bíblica
*José Miguel Chaverri-Fernández, Esteban Zavaleta-Monestel,
José Pablo Díaz-Madriz, Angie Ortiz-Ureña, Mónica Ramírez-Hernández
y Karina Trejos-Morales*
- 14 Quimioterapia al final de la vida; análisis de la práctica clínica en pacientes adultos onco-hematológicos con cáncer
*Pilar Taberner Bonastre, María Teresa Taberner Bonastre, Enrique Soler Company
y María Dolores Pérez-Serrano Lainosa*
- 25 Aplicaciones de smartphone para pacientes con cáncer; ¿qué conocemos sobre ellas?
*Roberto Collado-Borrell, Vicente Escudero-Vilaplana, Sara Ibáñez-García,
Almudena Ribed-Sánchez, María Sanjurjo-Sáez y Ana Herranz-Alonso*
- 36 Evaluación de dos sistemas cerrados en el proceso de elaboración de quimioterapia parenteral
*Sandra Gómez-Álvarez, Begoña Porta-Oltra, Marta Hernández-Griso,
Francisca Pérez-Labaña y Mónica Climente-Martí*
- 44 Efecto de una dosis de lidocaína y ketamina sobre el consumo intraoperatorio de opioides en pacientes sometidas a cirugía ginecológica electiva bajo anestesia general. Estudio piloto aleatorizado y controlado con placebo
*Jusset Teresa García-Navia, Javier Tornero López, Juan José Egea-Guerrero,
Ángel Vilches Arenas and Tiburcio Vázquez Gutiérrez*

Cartas al director

- 52 Uso de leflunomida en infección de citomegalovirus resistente: a propósito de un caso
*Isabel Gómez Valbuena, Daniele Alioto, Olga Serrano Garrote
y José Miguel Ferrari Piquero*
- 55 Neumonitis intersticial por mesalazina en paciente con colitis ulcerosa
Elena Prado Mel y María Gil López

Sumario *(cont.)*

Volumen 40. Número 1.
Enero-Febrero 2016

- 58 Individualización posológica de enoxaparina en un obeso extremo mediante la monitorización del factor anti-Xa
Arantxa Andújar Mateos, Carmen Matoses Chirivella, Francisco José Rodríguez Lucena y Andrés Navarro Ruiz

Otros

- 60 Revisores de originales publicados 2015
62 Informe sobre el proceso editorial interno de la revista en 2015



Farmacia HOSPITALARIA

ÓRGANO OFICIAL DE EXPRESIÓN CIENTÍFICA DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACIA HOSPITALARIA

Contents

Volume 40. Number 1.
January-February 2016

Editorial

- 1 Ophthalmic formulations new goals
*Anxo Fernández-Ferreiro, Miguel González-Barcia, Francisco J Otero Espinar,
José Blanco Méndez and María Jesús Lamas*

Originals

- 3 Analysis of the concordance between the estimated values of creatinine clearance using the Cockcroft-Gault equation and the real value determined in patients from the Hospital Clínica Bíblica
*José Miguel Chaverri-Fernández, Esteban Zavaleta-Monestel,
José Pablo Díaz-Madriz, Angie Ortiz-Ureña, Mónica Ramírez-Hernández
and Karina Trejos-Morales*
- 14 Chemotherapy near the end of life; assessment of the clinical practise in onco-hematological in adult patients
*Pilar Taberner Bonastre, María Teresa Taberner Bonastre, Enrique Soler Company
and María Dolores Pérez-Serrano Lainosa*
- 25 Smartphone applications for cancer patients; what we know about them?
*Roberto Collado-Borrell, Vicente Escudero-Vilaplana, Sara Ibáñez-García,
Almudena Ribed-Sánchez, María Sanjurjo-Sáez and Ana Herranz-Alonso*
- 36 Evaluation of two closed-system drug transfer device in the antineoplastic drug elaboration process
*Sandra Gómez-Álvarez, Begoña Porta-Oltra, Marta Hernández-Griso,
Francisca Pérez-Labaña and Mónica Climente-Martí*
- 44 Effect of a single dose of lidocaine and ketamine on intraoperative opioids requirements in patients undergoing elective gynecological laparotomies under general anesthesia. A randomized, placebo controlled pilot study
*Jusset Teresa García-Navia, Javier Tornero López, Juan José Egea-Guerrero,
Ángel Vilches Arenas and Tiburcio Vázquez Gutiérrez*

Letters to the editor

- 52 Use of leflunomide in a cytomegalovirus infection resistant: a report of a case
*Isabel Gómez Valbuena, Daniele Alioto, Olga Serrano Garrote
and José Miguel Ferrari Piquero*
- 55 Mesalazine-induced interstitial pneumonitis in patients with ulcerative colitis
Elena Prado Mel and María Gil López

Contents *(cont.)*

Volume 40. Number 1.
January-February 2016

- 58 Enoxaparin dosage in extreme obesity by monitoring anti-Xa factor
*Arantxa Andújar Mateos, Carmen Matoses Chirivella,
Francisco José Rodríguez Lucena and Andrés Navarro Ruiz*

Others

- 60 Peer reviewers published in 2015
62 Report on internal editorial process of the journal in 2015

Cómo citar este artículo/How to cite this article:

- Fernández-Ferreiro A, González-Barcia M, Otero Espinar FJ,
- Blanco Méndez J, Lamas MJ. Retos en la formulación magistral oftálmica.
- Farm Hosp. 2016;40(1):1-2.



EDITORIAL

Retos en la formulación magistral oftálmica

Anxo Fernández-Ferreiro^{1, 2, 3}, Miguel González-Barcia^{1, 2}, Francisco J. Otero Espinar^{3, 4}, José Blanco Méndez^{3, 4} y María Jesús Lamas^{1, 2}

¹Servicio de Farmacia, Xerencia de Xestión Integrada de Santiago de Compostela, SERGAS, Santiago de Compostela. ²Grupo de Farmacología Clínica, Instituto de Investigación Sanitaria (IDIS-ISCIII), Santiago de Compostela. ³Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica, Facultad de Farmacia, Universidad de Santiago de Compostela (USC), Santiago de Compostela. ⁴Instituto de Farmacia Industrial, Universidad de Santiago de Compostela (USC), Santiago de Compostela. España.

Retos en la formulación magistral oftálmica

El pasado mes de septiembre se celebraron en Pontevedra las II Jornadas de Farmacotecnia y Elaboración de Medicamentos¹. Para los farmacéuticos que trabajamos en el área de elaboración de medicamentos, estos encuentros nos permiten una puesta en común de conocimiento.

La formulación magistral es una parte de la Farmacia, que es exclusivamente del farmacéutico, a diferencia de otras que compartimos con otros profesionales sanitarios, como la nutrición o la farmacoterapia. Esto hace de la farmacotecnia una actividad estratégica dentro de los Servicios de Farmacia, fundamentalmente porque es una herramienta para resolver problemas que se presentan en la práctica clínica diaria, tales como el desabastecimiento de medicamentos elaborados por la industria, la preparación de medicamentos para enfermedades raras, la terapia individualizada en pacientes en situaciones especiales o el fraccionamiento de medicamentos costosos. Así, aunque económicamente nuestra área solo es cola de ratón, somos cabeza de león por los muchos problemas que podemos resolver.

En estas jornadas hemos confluído farmacéuticos de hospital y profesionales de la industria y de la universidad, aportando cada uno su conocimiento y opinión sobre la elaboración de medicamentos en los diferentes ámbitos de trabajo. La colaboración multidisciplinar y la comunicación fluida entre los mismos son factores clave

para poder avanzar en la formulación magistral desde los Servicios de Farmacia.

Por un lado se debe resaltar la necesidad de formación continuada en esta área de la farmacia, y a este respecto, hacer hincapié en la encomiable labor que viene realizando el grupo de farmacotecnia de la SEFH, tanto en la difusión de conocimiento como en la actividad de resolución de problemas que resuelven en el día a día. Por las preguntas que surgen con frecuencia en la lista SEFH, echamos en falta más formación relacionada con la elaboración de medicamentos, y pensamos que el grupo de farmacotecnia de la SEFH, con la colaboración de otros agentes como pueden ser los docentes e investigadores de los departamentos de tecnología farmacéutica de nuestras facultades, podría dar respuesta en este sentido (cursos presenciales de fabricación de medicamentos, visitas a industrias elaboradoras, etc.).

Por otra parte, como en los Servicios de Farmacia no disponemos del equipamiento técnico con el que cuenta la industria farmacéutica, los institutos de investigación sanitaria y las universidades, debemos buscar alianzas con estos para poder disponer de la infraestructura, el equipamiento analítico preciso y, sobre todo, el conocimiento y la experiencia complementaria que se requieren para la tarea de elaboración de medicamentos que se nos encomienda, y en las condiciones de seguridad y calidad que se nos exige. Una de nuestras mayores carencias en el área de elaboración es la dificultad para la determinación de la estabilidad físico-química de nuestros el-

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: anxordes@gmail.com (Anxo Fernández-Ferreiro).

borados y, aunque desde fechas recientes disponemos de herramientas para solventar este problema², nuestra obligación es establecer estabildades basadas en métodos analíticos según métodos aceptados internacionalmente³. En el siglo XXI no deberíamos establecer caducidades preventivas, asignadas por métodos no analíticos, aunque la legalidad y el estado del arte sí lo permitan.

Hoy en día, una de las áreas con mayores vacíos terapéuticos es la oftalmología. Actualmente se están llevando a cabo investigaciones en colaboración con institutos de investigación sanitaria y universidades para la optimización de la formulación magistral oftálmica en Servicios de Farmacia, siendo ello posible gracias a la financiación de proyectos como los otorgados por la Fundación Española de Farmacia Hospitalaria (AISEF2014) y la Fundación Mutua Madrileña. Los farmacéuticos de hospital debemos garantizar la adecuada utilización de los tratamientos actualmente disponibles, fomentando el uso de aquellos más efectivos y seguros⁴. Por ello, disponer de información sobre la toxicidad que pueden provocar, resulta indispensable. La utilización de métodos de evaluación de la toxicidad de preparados oftálmicos, como los estudios de citotoxicidad empleando medidas de bioimpedancia o de actividad mitocondrial, o de métodos organotípicos, como el HET-CAM, se hacen imprescindibles para determinar la seguridad de lo que estamos elaborando^{5,6}. Aunque los vehículos que utilizamos mayoritariamente en formulación oftálmica son el suero salino fisiológico y la solución salina balanceada, ambos presentan muchas limitaciones, sobre todo en la formulación de medicamentos con características lipofílicas⁷. La disponibilidad de principios activos para ser utilizados en formulación oftálmica está condicionada por la obligatoriedad de la esterilidad, por lo que empleamos medicamentos parenterales que están diseñados para otros usos o vías de administración. Necesitamos vehículos oculares más adecuados y adaptados a la vía de administración, que permanezcan más tiempo sobre la superficie corneal, que sean compatibles fisiológicamente con los tejidos donde los depositamos, que generen menos toxicidad tisular y sean más efectivos terapéuticamente que las dosis que empleamos en la actualidad⁸. Desde nues-

tra experiencia, esto solo lo podemos conseguir desde el fomento de la investigación liderada desde los Servicios de Farmacia y con la colaboración activa con departamentos universitarios e institutos de investigación sanitarios. Quizá no todos los servicios tengan que participar con el mismo nivel de investigación, pero sin duda, sí es la obligación de nuestra especialidad avanzar y liderar el conocimiento de nuevas fórmulas de administración de medicamentos y responder a las necesidades no cubiertas de nuestros pacientes.

Bibliografía:

1. Unidad de Farmacotécnica Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra. Davila Pousa C. Buscando la fórmula [Blog página web] [citado 28 de diciembre de 2014] Disponible en: <http://buscandoformula.blogspot.com.es/2015/10/ponencias-y-conclusiones-ii-jornadas.html>
2. Ministerio de Sanidad. Guía de buenas prácticas de preparación de medicamentos en servicios de farmacia hospitalaria [Internet] [citado 28 de diciembre de 2014]. Disponible en: <https://www.msssi.gob.es/profesionales/farmacia/pdf/GuiaBPP3.pdf>
3. International Council for Harmonisation (ICH) [Internet] [citado 28 de diciembre de 2014] Disponible en: <http://www.ich.org/products/guidelines.html>
4. Fernández-Ferreiro A, González-Barcia M, Gil-Martínez M, Alba Domínguez J, Otero Espinar FJ. Use of fortified eye drops on eye infections. *Eur J Clin Pharm*. 2014;16(4):296-9.
5. Fernández-Ferreiro A, González Barcia M, Gil Martínez M, Blanco Mendez J, Lamas Díaz MJ, Otero Espinar FJ. Analysis of ocular toxicity of fluconazole and voriconazole eyedrops using HET-CAM. *Farm Hosp*. 2014;38(4):300-4.
6. Fernández-Ferreiro A, Santiago-Varela M, Gil-Martínez M, Parada TG-C, Pardo M, González-Barcia M, et al. Ocular safety comparison of non-steroidal anti-inflammatory eye drops used in pseudophakic cystoid macular edema prevention. *Int J Pharm*. 2015;495(2):680-91.
7. Fernández-Ferreiro A, Fernández Bargiela N, Varela MS, Martínez MG, Pardo M, Piñeiro Ces A, et al. Cyclodextrin-polysaccharide-based, in situ-gelled system for ocular antifungal delivery. *Beilstein J Org Chem*. 2014;10:2903-11.
8. Fernández-Ferreiro A, González Barcia M, Gil-Martínez M, Vieites-Prado A, Lema I, Argibay B, et al. In vitro and in vivo ocular safety and eye surface permanence determination by direct and Magnetic Resonance Imaging of ion-sensitive hydrogels based on gellan gum and kappa-carrageenan. *Eur J Pharm Biopharm*. 2015; 94: 342-51

How to cite this article/Cómo citar este artículo:

- Chaverri-Fernández JM, Zavaleta-Monestel E, Díaz-Madriz JP, Ortiz-Ureña A, Ramírez-Hernández M, Trejos-Morales K. Analysis of the concordance between the estimated values of creatinine clearance using the Cockcroft-Gault equation and the real value determined in patients from the Hospital Clínica Bíblica. Farm Hosp. 2016;40(1):3-13.
- Chaverri-Fernández JM, Zavaleta-Monestel E, Díaz-Madriz JP, Ortiz-Ureña A, Ramírez-Hernández M, Trejos-Morales K. Análisis de la concordancia entre los valores estimados de aclaramiento de creatinina utilizando la fórmula de Cockcroft-Gault y el valor real determinado en pacientes del Hospital Clínica Bíblica. Farm Hosp. 2016;40(1):3-13.

**ORIGINALES**

Artículo bilingüe inglés/castellano

Analysis of the concordance between the estimated values of creatinine clearance using the Cockcroft-Gault equation and the real value determined in patients from the Hospital Clínica Bíblica

Análisis de la concordancia entre los valores estimados de aclaramiento de creatinina utilizando la fórmula de Cockcroft-Gault y el valor real determinado en pacientes del Hospital Clínica Bíblica

José Miguel Chaverri-Fernández¹, Esteban Zavaleta-Monestel², José Pablo Díaz-Madriz³, Angie Ortiz-Ureña⁴, Mónica Ramírez-Hernández⁵ and Karina Trejos-Morales⁵

¹Department of Pharmacology, Toxicology, and Drug Dependence of the School of Pharmacy, Universidad de Costa Rica. Clinical Pharmacist, Hospital Clínica Bíblica, San José. ²Head of Pharmacy at the Hospital Clínica Bíblica, San José. ³Clinical Pharmacist. Hospital Clínica Bíblica, San José. ⁴Department of Pharmacology, Toxicology and Drug Dependence of the School of Pharmacy, Universidad de Costa Rica. ⁵Intern Students. University of Medical Sciences UCIMED-Hospital Clínica Bíblica. Costa Rica.

Abstract

Objective: to analyze the effect of the modifications in the Cockcroft-Gault equation for creatinine clearance rate determination (CrCl) and its concordance with the real value determined from 24-hours urine collection in a sample of Latin American patients hospitalized in San José de Costa Rica.

Method: an observational, retrospective study, with patients submitted to a 24-hour urine collection test, and who met the inclusion criteria. The real and estimated values of creatinine clearance were determined, and their concordance was measured by applying the Intraclass Correlation Coefficient; a descriptive analysis of data was also conducted.

Results: there were 507 subjects (61% men); their age was described (ME = 60 years SD = 17 years), as well as their height (ME = 1.66 m SD = 0.09 m), current weight (ME = 75 kg SD = 15 kg), body mass index (ME = 27.3 kg/m² SD = 4.76 kg/m²) and endogenous creatinine clearance rates (ME = 69.72 ml/min SD = 33 ml/min). The best concordance with the equation was obtained with current weight values and serum creatinine without rounding.

Conclusions: the application of the Cockcroft-Gault equation that matches more closely the real value is the one that uses current weight and does not round creatinine values below 1 mg/dL. It is suggested to conduct a prospective

Resumen

Objetivo: analizar el efecto de las modificaciones en la fórmula de Cockcroft-Gault en la medición del aclaramiento de creatinina (CrCl) y su concordancia con el valor real calculado con la orina de 24 horas en una muestra de pacientes latinoamericanos hospitalizados en San José de Costa Rica.

Método: estudio observacional, retrospectivo, con pacientes en quienes se midió la creatinina sérica en orina de 24 horas y que cumplieran los criterios de inclusión. Se determinaron los valores de aclaramiento de creatinina reales y calculados, y se estableció la concordancia entre estos, aplicando la prueba del Coeficiente de Correlación Intraclass; se realizó un análisis descriptivo de los datos.

Resultados: un total de 507 pacientes (61% hombres), de los cuales se describió la edad (*ME = 60 años**DE = 17 años), estatura (*ME = 1,66 metros**DE = 0,09 metros), peso actual (*ME = 75 kg **DE = 15 kg), índice de masa corporal (*ME = 27,3 Kg/m²**DE = 4,76 Kg/m²), y valores de aclaramiento endógeno (*ME = 69,72 ml/min **DE = 33 ml/min). Se obtuvo la mejor concordancia para la fórmula con valores de peso actual y creatinina sérica sin redondeo.

Conclusiones: la aplicación de la fórmula de Cockcroft-Gault que mejor concuerda con el valor real es aquella que utiliza el peso actual y no redondea valores de creatinina inferiores a

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jose.chaverri@ucr.ac.cr (José Miguel Chaverri Fernández).

analysis, determining other variables that could affect CrCl real measures, and to replicate this methodology in specific populations.

*ME: Mean **SD: Standard Deviation.

KEYWORDS

Renal clearance; Creatinine; Clinical Pharmacy Unit; Pharmacokinetics

Farm Hosp. 2016;40(1):3-13

Introduction

Clinical assessment of renal function is essential for the evaluation and treatment of patients, as it allows to determine the likelihood of conducting invasive procedures for diagnosis or treatment, as well as to detect, assess and monitor the renal disease, both chronic and acute; it also allows to approximate the dosing of medications to be used in an effective and safe manner, in the case of products being excreted by the kidneys in a rate above 60%¹⁻⁴. The reason is that the majority of manufacturers of medications with high renal excretion recommend to adjust the dose based on creatinine clearance, in order to reduce any potential toxicities or the appearance of side effects, besides changes in the volume of medication distribution and its binding to plasmatic proteins. However, the final effect will depend ultimately on the metabolic processes suffered by each medication^{5,6}.

One of the best renal function predictors is the Glomerular Filtration Rate (GFR); its normal range varies between 90 and 120 mL/min, and it is reduced at a 10ml/min rate per each 10 years after the age of 40. Its measurement in clinical practice is not easy; direct measurement techniques can be used, or different methods for an approximate measurement through equations using parameters such as serum creatinine, age, ethnicity, gender and height, among others^{1,2,7,8}.

The majority of direct techniques require urine collection during 24 hours, collection of blood samples, or the use of gamma cameras. The clearance of inulin (a polysaccharide which filters freely at glomerular level) is a parameter used to assess GFR. Other methods use the measurement of urea, aminohippuric acid, iotalamate and creatinine with simultaneous administration of cimetidine, and radioactive isotopes, due to the characteristics of filtration experienced by all of them at renal level⁹⁻¹².

Under these circumstances, around eight equations have been created in order to estimate the glomerular filtration rate; the most widely used and accepted in clinical practice are the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) and the Cockcroft- Gault equation^{9,13,14}. However, these won't always provide a clear idea of GFR in all patients, specifically in those with advanced age and/or major weight variations^{15,16}. Originally, the MDRD

1 mg/dL. Se sugiere realizar un análisis prospectivo, determinando otras variables que podrían afectar a la medición real del CrCl, y replicar la metodología en poblaciones específicas.

*ME: Media **DE: Desviación Estándar.

PALABRAS CLAVE

Aclaramiento renal; Creatinina; Servicio de Farmacia Clínica; Farmacocinética

Farm Hosp. 2016;40(1):3-13

equation required six variables, which included serum creatinine, albumin, urea nitrogen, gender, age and ethnicity. This was later simplified into four variables, excluding albumin and urea nitrogen. This is the most widely used equation in order to stratify patients according to their renal function^{4,15,17}.

In order to apply the Cockcroft- Gault (C-G) equation, it is required to have the values of weight and age of patients, as well as their gender, and the creatinine concentration in serum, usually obtained through collection of a blood sample. This is because creatinine is an organic compound obtained after creatine degradation (a muscular metabolic product), which is used as a renal function indicator because kidneys will filter it and at the same time excrete it, thus allowing to calculate creatinine clearance (CrCl)¹⁰; Clearance is calculated as follows: $CrCl = 140 - \text{age (years)} \times \text{weight (kg)} / 72 \times \text{serum creatinine (SCr)}$, and all this must be multiplied by 0.85 in the case of a woman. This equation was designed for a person with 72 kg of weight and 1.73m² of body area⁷, and it has been the most widely used in clinical practice due to its ease of use, efficacy, speed, low cost and confirmed validity in order to suggest changes in medication dosing¹⁸.

However, there is ambiguity and controversy regarding the variables used in the C-G equation, because it has not been determined if the equation must use current weight, ideal weight, or omit the weight; moreover, it is widely known that any major variations in the muscular mass of the patient could have a noticeable impact on the serum creatinine value and the final estimated CrCl value. It is suggested that, in patients with low SCr, the value must be rounded to 0.8-1 mg/dl, which could generate underestimations in measurement¹⁹.

There are studies comparing the creatinine clearance measured in 24 hours (24-hour urine) with the clearance estimation using the Cockcroft-Gault equation, modifying the different variables used in the equation (weight and SCr). In some cases, it has been suggested that the best way to calculate the creatinine clearance by using the C-F equation could be to omit the weight or to use the adjusted weight if the patient is obese¹⁹, while other study suggests that current weight must be used for persons with low weight²⁰. In their review published in 2013, Brown and colleagues point out that, in the

Table 1. Overall characteristics of the sample analyzed**Number of patients: 507**

Average age: 60 years (18-103) +/- 17 years

Average height: 1.67m (1.41-1.90) +/- 0.09 m

Average weight: 75 Kg (42-124) +/- 15 kg

Body Mass Index: 27.2 kg/m² (15.9-44.6) +/- 4.7 kg/m²

Gender 311 Male / 196 Female (62-38% respectively)

Proportion of patients for whom serum Cr rounding was applied: 18% (90 patients)

Proportion of patients with low weight defined by their BMI (below 18.5 kg/m²): 1% (5)Proportion of patients with normal weight defined by their BMI (18.5-25 kg/m²): 31.6% (160)Proportion of patients with excess weight defined by their BMI (25-30 kg/m²): 42.4% (215)Proportion of patients with obesity defined by their BMI > 30 kg/m²: 25% (127)

case of weight, the ideal weight and the current weight should be used respectively as lower and upper limits (total weight); all authors reach the conclusion that the real value of serum creatinine should be used without rounding¹⁹⁻²¹. There is currently no information about the Latin American population suggesting how to act and which variables to use for CrCl estimation through the C-G equation, which would improve dose adjustment and the adequate timepoints according to these patients' reality.

The current research project is intended to analyze the variations in CrCl estimated through the C-G equation in a sample of Latin American patients hospitalized at the *Hospital Clínica Bíblica* in San José, Costa Rica, from January, 2010 to November, 2014 (taking into account modifications in the weight and serum creatinine variables), looking for the closest concordance with the creatinine clearance measured during 24 hours (real reported CrCl). Determining the equation with the best concordance with the real value of CrCl will provide a better idea of GFR and renal function; moreover, it will be a guide in order to suggest dose adjustments in those medications which require them. To this aim, the hypothesis put forward was that ideal weight and serum creatinine without rounding are the ideal descriptors to be used for estimating the creatinine clearance by using the Cockcroft-Gault equation.

Methodology

The current observational retrospective study included all those Latin American patients who underwent a 24-hour urine test at the *Hospital Clínica Bíblica* during the period from January, 2010 to November, 2014. Data for this population were obtained through consultations at the Integrated Hospital Management System of the *Hospital Clínica Bíblica* (IHMS); those used for the analysis present a normal behaviour as assessed through the Kolmogorov-Smirnov Test.

The data of patients who met the following inclusion criteria were collected and included:

- 18 years of age or more.
- Weight value as reported in the file.
- Serum creatinine value as reported by the lab.
- Endogenous clearance value as reported by the lab.

The sub-population to be worked upon was applied the following exclusion criteria:

- Endogenous creatinine clearances reported by the lab with values of 140 mL/min or higher.

The respective calculations of serum CrCl were conducted through the C-G equation, applying modifications in the calculation for the weight variable (with real weight, ideal weight, and no weight), and serum creatinine (rounded and without rounding). Then the concordance of said methods of calculation regarding the real value (24 h. CrCl) was determined, by applying the Intraclass Correlation Coefficient (ICC) Test, through the SPSS V.19 software, and with a pre-established 95% Confidence Interval. This test was selected based on its validity to determine between a series of measurements obtained through different methods (instruments or electronic equipment) that or those series which match more closely the real value in analysis.²² Additionally, a descriptive analysis of the population used was also conducted.

The Clinical Research Management of the *Hospital Clínica Bíblica* agreed to the conduction of this study. The adequate ethical management and confidentiality of data of the patients included in the study was guaranteed. No personal details of those patients selected were used or known.

Results

The current study analyzed 507 patients in total: 311 men (61%) and 196 women (39%), with an age ran-

Table 2. Real Endogenous Creatinine Clearance and CrCl calculated through the standard C-G equation and with the introduction of modifications in the weight and serum creatinine variables

Creatinine clearances	Minimum value ml/min	Maximum value ml/min	Average ml/min	Standard Deviation ml/min
Endogenous clearance in 24 hours	2.60	139.20	69.72	33.88
C-G CrCl estimation without using weight + serum creatinine without rounding	5.23	138.87	68.11	32.09
C-G CrCl estimation using current weight + serum creatinine without rounding	5.67	139.91	70.81	33.73
C-G CrCl estimation using ideal weight + serum creatinine without rounding	5.32	127.34	56.53	27.06
C-G CrCl estimation without using weight + rounded serum creatinine	5.23	134.83	62.32	26.06
C-G CrCl estimation using current weight + rounded serum creatinine	5.67	138.89	65.74	30.92
C-G CrCl estimation using ideal weight + rounded serum creatinine	5.32	127.37	52.37	24.42

ge between 18 and 103 years, Mean (ME) = 60 years, Standard Deviation (SD) = 17 years. The height of the participants (used for the estimation of the ideal weight) ranged between 1.41 and 1.90 metres, ME= 1.66 metres, SD= 0.09 metres. Regarding weight, there was a range between 42 and 124 kilos, ME=75 kilos, SD: 15 kilos. The Body Mass Index (BMI) ranged between 15.9 Kg/m² and 44.6 Kg/m², ME= 27.2Kg/m² SD= 4.7 Kg/m². Table 1 shows additional details about the characteristics of the study population.

When conducting the analysis of variables, it was found that the values of serum creatinine reported by the lab ranged between 0.45 and 8.90 mg/dl, ME=1.47 mg/dl SD=1.17mg/dl. The presence of protein in urine was reported in 85% of patients. The reported value of serum creatinine was rounded to 1 mg/dl for 18% of patients, as it was below 0.8 mg/dL, a equation modification previously mentioned. Regarding the volume of urine collected in 24 hours, a ME= 2211 ml, SD=935 ml was obtained.

The endogenous clearance values measured in 24 hours reported by the lab ranged between 2.6 and 139.6 ml/min, ME= 69.72 ml/min SD=33 ml/min. The rest of the maximum, minimum, average, and SD values of the estimated clearances are detailed in table 2.

The Intraclass Correlation Coefficient Test was applied in order to analyze the concordance between the values obtained through 24-hour urine test and the values obtained by applying the C-G equation, with the above mentioned modifications. The best statistical concordance was shown by CrCl using current weight and SCr without rounding: 0.827 (0.798-0.853) CI95%; on the other hand, the lowest concordance was obtained with the CrCl using ideal weight and rounded SCr.

In the case of obese patients as defined by their Body Mass Index (BMI above 30 kg/m²), the best correlation is also obtained when the current weight and creatinine without rounding are used: 0.87 (0.83-0.91) CI95%. This was not calculated for low-weight patients, because these only represent 1% of the sample. Table 3 shows more details regarding the rest of the results obtained after applying this test.

Discussion

Cockcroft-Gault equation is the most widely used formula in clinical practice, due to its ease of use, efficacy, speed and low cost, for renal function assessment. It is also the most widely validated equation to suggest changes in medication dosing¹⁰. Different adjustments in the variables used have been suggested for its clinical implementation; thus, variations in weight were applied in the current study, using current weight, ideal weight, and omitting the weight value in the equation. Variations in serum creatinine values were also applied, which consisted in rounding to the 1 mg/dL value in those cases in which the reported value was lower⁴.

When conducting the creatinine clearance estimation by using the Cockcroft-Gault equation in a Latin American population (Costa Rica), the result obtained was that the equation applied which has the closest concordance with the values obtained through 24-hour assessment is the one which uses the current weight of the patient and does not round creatinine values below 1 mg/dL; the difference in the level of concordance of this equation is very low regarding the case where no weight and no rounded Cr are used. A similar result, and with a good intraclass correlation, is obtained in the case of the specific analysis of obese patients only (BMI above 30

Table 3. Statistical concordance, calculated through the Intraclass Correlation Coefficient (ICC), for the application of the standard C-G equation and with variations in weight and serum creatinine value regarding the endogenous clearance value in 24 hours

Cockcroft-Gault calculation, according to variations in the weight and serum creatinine variables	Statistical concordance	95% Confidence Interval
CrCl without weight / SCr without rounding vs. Endogenous Clearance	0.823	(0.793-0.850)
CrCl current weight / SCr without rounding vs. Endogenous Clearance *	0.827 *	(0.798-0.853) *
CrCl ideal weight / SCr without rounding vs. Endogenous Clearance	0.729	(0.685-0.767)
CrCl without weight / SCr rounded vs. Endogenous Clearance	0.769	(0.731-0.802)
CrCl current weight / SCr rounded vs Endogenous Clearance	0.746	(0.705-0.782)
CrCl ideal weight / SCr rounded vs Endogenous Clearance	0.591	(0.532-0.645)

*Best Concordance

kg/m²), without the mediation of a correction factor in the equation, as suggested by other authors^{19,21}.

The majority of the research articles similar to the current study show that there is concordance when using serum creatinine without variation, because rounding does not improve the predicted clearance; therefore, it would be expected that the behaviour of the Latin American population should coincide with the one found in other latitudes^{4,19,21,22}. On the other hand, this research has not reached the same conclusions regarding weight as other similar research studies; for example, Winter, Gurh and Bergh²¹ suggest the use of current weight in low-weight patients, of ideal weight in normal weight patients, and to add a 0.4 correction factor to their current weight in the case of obese patients. It is suggested that these strategies will result in less biased and more accurate values.

Other researchers, such as Wilhelm and Kale-Pradhan¹⁹, have concluded that the C-G equation is closer to the real creatinine clearance value when weight is removed from the equation, and they point out at the addition of a 0.3-0.4 correction factor upon weight in the case of obese patients.

The differences obtained in the present study regarding other similar studies could be explained by the variability in the studied subjects, and the ethnic differences in the subjects of other research studies. It must also be taken into account that, even though there is a low proportion of patients over 80-year-old (less than 10%), this was not excluded, and there is controversy regarding the reliability of the C-G equation in this specific population^{2,19,23,24}.

Regarding weight, 74% of patients in the current study had a weight close to the ideal (patients with normal weight and/or BMI overweight between 18.5 and 30 kg/m²); and as was previously mentioned for obese patients defined by their Body Mass Index (BMI > 30kg/m²), the best correlation is also obtained when using the current weight variable and the creatinine without roun-

ding 0.87 (0.83-0.91) CI95%. This is a very good correlation, and it does not require an additional common correction factor in each case, a piece of data different to what has been reported in literature^{19,20}.

Another aspect worth mentioning is that it was not possible to know the conditions, special characteristics, or concomitant treatments of the sample selected, which could have an impact on the endogenous value of creatinine clearance. Due to the fact that this was a retrospective data analysis, it was difficult to collect this information, as well as to conduct the correct segmentation and minimization of those biases associated with these variables or characteristics, an aspect which had been taken into account by other similar research studies^{13,14,15,25}. Even so, the number of patients analyzed suggests that the results obtained can have a good statistical potency, which would allow an extrapolation of results to the local population.

It can be concluded that the application of the Cockcroft-Gault equation with the best concordance with the real creatinine clearance value estimated through 24-hour urine is the one using the current weight of patients which does not round creatinine values below 1 mg/dL when these appear; however, it is suggested to conduct similar analyses in a prospective manner, determining other variables which could have an impact on the real measurement of CrCl, as well as to replicate the methodology in specific populations.

Bibliography

1. Levey AS, Stevens LA, Schmidt CH, Zhang YL, Castro AF, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* [Internet]. Jun 2009 [citado 5 de Mayo 2014]; 150(9):9 Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2763564/>
2. Marx GM, Blake GM, Galani E, Steer CB, Harper SE, Adamson KL et al. Evaluation of the Cockcroft-Gault, Jelliffe and Wright formulae in estimating renal function in elderly cancer patients. *Ann. Oncol.* 2004;15(2):291 - 5.

3. Spruill WJ, Wade WE, Cobb HH III. Continuing the use of the Cockcroft-Gault equation for drug dosing in patients with impaired renal function. *Clin Pharmacol Ther.* 2009; 86(5):468–70.
4. Nyman HA, Dowling TC, Hudson JQ, Peter WL, Joy MS, Nolin TD. Comparative evaluation of the Cockcroft-Gault equation and the modification of diet in renal disease (MDRD) study equation for drug dosing: an opinion of the Nephrology Practice and Research Network of the American College of Clinical Pharmacy. *Pharmacotherapy* 2011; 31(11):1130-44.
5. Graham J. Estimating renal function for drug dosing decisions. *Clin Biochem Rev.* [Internet]. Jul 2011 [citado 5 de Mayo 2014]; 32(2):81-88. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3100285/pdf/cbr_32_2_81.pdf
6. Drion I, Joosten H, Dikkeschei LD, Groenier KH, Bilo HJ. eGFR and creatinine clearance in relation to metabolic changes in an unselected patient population. *Eur J Intern Med.* 2009; 20(7): 722-7.
7. Murillo-Godínez G. La fórmula de Cockcroft-Gault. *Rev Med IMSS*[Internet]. Jul 2005 [citado 5 de Mayo 2014]; 43(1): 69-70. Disponible en: http://revistamedica.imss.gob.mx/index.php?option=com_multicategories&view=article&id=1256:la-formula-de-cockcroft-gault&Itemid=642
8. Cirillo M, Anastasio P, De Santo NG. Relationship of gender, age, and body mass index to errors in predicted kidney function. *Nephrol Dial Transplant*[Internet]. Ene 2005 [citado 5 de Mayo 2014]; 20(9): 1791–8. Disponible en: <http://ndt.oxfordjournals.org/content/20/9/1791.long>
9. Ali A, Asif N, Rais Z. Estimation of GFR by MDRD Formula and Its Correlation to Cockcroft-Gault Equation in Five Stages of Chronic Kidney Disease. *O J Neph.*[Internet]. Jul 2013 [citado 5 de Mayo 2014]; 3(1):37-40. Disponible en:<http://www.scirp.org/journal/PaperInformation.aspx?PaperID=29070>
10. Botev R, Mallié JP, Couchoud C, Schück O, Fauvel JP, Wetzels JF, et al. Estimating glomerular filtration rate: Cockcroft–Gault and Modification of Diet in Renal Disease formulas compared to renal inulin clearance. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009; 4(5): 899–906.
11. Gimeno JA, Lou LM, Molinero E, Campos B, Boned B, Sánchez-Vañó R. Concordancia entre las fórmulas de Cockcroft-Gault y del estudio MDRD para estimar la tasa de filtración glomerular en pacientes con diabetes tipo 2. *Nefrología* [Internet]. Ago 2006 [citado 5 de Mayo 2014]; 26(5):615-18. Disponible en: <http://www.revistanefrologia.com/es-publicacion-nefrologia-articulo-concordancia-entre-las-formulas-cockcroft-gault-del-estudio-mdrd-estimar-X021169950602027X>
12. Zanooco JA, Nishida SK, Passos MT, Pereira AR, Silva MS, Pereira AB, et al. Race adjustment of Estimating glomerular filtration rate is not always necessary. *Nephron Extra.* 2012; 2(1): 293-302.
13. Van Denventer HE, George JA, Paikier JE, Becker PJ, Katz IJ. Estimating glomerular filtration rate in black South Africans by use of the modification of diet in renal disease and Cockcroft-Gault equations. *Clin Chem.* 2008; 54(7): 1197-1202.
14. Rodrigues Ferreira-Filho S, Caetano Cardoso C, Vieira de Castro LA, Mendes Oliveira R, Rodrigues Sá R. Comparison of Measured Creatinine Clearance and Clearances Estimated by Cockcroft-Gault and MDRD Formulas in Patients with a Single Kidney. *Int J Nephrol.* 2011; Article ID 626178, 4 páginas.
15. Demirovic JA, Pai AB, Pai MP. Estimation of creatinine clearance in morbidly obese patients. *Am J Health Syst Pharm.* [Internet] Ene 2009 [citado 5 de Mayo 2014]; 66(7):642–8. Disponible en: <http://www.ajhp.org/content/66/7/642>
16. Michels WM, Grootendorst DC, Verduijn M, Elliott EG, Dekker FW, Krediet RT. Performance of the Cockcroft-Gault, MDRD and new CDK-EPI formulas in relation to GFR, age and body size. *Clin J Am Soc Nephrol.*[Internet] Jul 2010 [citado 5 de Mayo 2014];5(10):1003-9. Disponible en: <http://cjasn.asnjournals.org/content/5/6/1003>
17. Moranville MP, Jennings HR. Implications of using modification of diet in renal disease versus Cockcroft-Gault equations for renal dosing adjustments. *Am J Health Syst Pharm.* 2009;66(2):154–61.
18. Poggio ED, Wang X, Greene T, Van Lente F, Hall PM. Performance of the Modification of Diet in Renal Disease and Cockcroft-Gault equations in the estimation of GFR in health and in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2005; 16(2): 459-66.
19. Wilhelm SM, Kale-Pradhan PB. Estimating creatinine clearance: a meta-analysis. *Pharmacotherapy.* 2011; 31(7):658–64.
20. Winter MA, Guhr KN, Berg GM. Impact of various body weights and serum creatinine concentrations on the bias and accuracy of the Cockcroft-Gault equation. *Pharmacotherapy.* 2012;32(7):604-12.
21. Brown DL, Masselink AJ, Lalla CD. Functional range of creatinine clearance for renal drug dosing: a practical solution to the controversy of which weight to use in the Cockcroft-Gault equation. *Ann Pharmacother.* 2013; 47(7-8):1039-44.
22. Martínez-González MA, Sánchez-Villegas A, Toledo Atucha E, Faullín Fajardo J. Procedimientos descriptivos en: *Bioestadística amigable Tercera Edición.* Barcelona, España: Editorial Elsevier; 2014. p 13-63
23. Dooley MJ, Singh S, Rischin D. Rounding of low serum creatinine levels and consequent impact on accuracy of bedside estimates of renal function in cancer patients. *Br J Cancer.* 2004; 90(5): 991–5.
24. Garg AX, Papaioannou A, Ferko N, Campbell G, Clarke JA, Ray JG. Estimating the prevalence of renal insufficiency in seniors requiring long-term care. *Kidney Int.* 2004; 65(2):649–53.
25. Pedone C, Corsonello A, Incalzi RA. Estimating renal function in older people: a comparison of three formulas. *Age Ageing.* 2006; 35(2): 121–6.
26. Wright JG, Boddy AV, Highley M, Fenwick J, McGill A, Calvert AH. Estimation of glomerular filtration rate in cancer patients. *Br J Cancer.* 2001; 84(4): 452–9.

Introducción

La valoración clínica de la función renal es esencial para la evaluación y tratamiento de los pacientes pues permite determinar si es factible realizar procedimientos invasivos de diagnóstico o terapéuticos, así como detectar, evaluar y monitorizar la enfermedad renal tanto crónica como aguda; permite además aproximar la dosis de medicamentos a utilizar de manera efectiva y segura en el caso de productos que se excreten en más de

un 60% por la vía renal¹⁻⁴. Esto por cuanto la mayoría de los fabricantes de medicamentos de alta excreción renal recomiendan realizar ajustes de dosis basados en el aclaramiento de creatinina con el fin de disminuir las posibilidades de toxicidad o la manifestación de efectos secundarios, además de cambios en el volumen de distribución del medicamento y su unión a proteínas plasmáticas. No obstante, el efecto final dependerá de manera definitiva de los procesos metabólicos que sufra cada medicamento^{5,6}.

Tabla 1. Características generales de la muestra analizada**Número de pacientes: 507**

Edad promedio 60 años (18-103) +/- 17 años

Estatura promedio 1,67m (1,41-1,90) +/- 0,09 m

Peso promedio 75 Kg (42-124) +/- 15 kg

Índice de masa corporal 27,2 kg/m² (15,9-44,6) +/- 4.7 kg/m²

Genero 311 Hombre / 196 Mujeres (62-38% respectivamente)

Proporción de pacientes en los que se aplicó redondeo de Cr sérica 18% (90 pacientes)

Proporción de pacientes con bajo peso definido por su IMC (inferior a 18,5 kg/m²) : 1% (5)Proporción de pacientes con peso normal definido por su IMC (18,5-25 kg/m²): 31,6% (160)Proporción de pacientes con sobrepeso definido por su IMC (25-30 kg/m²): 42,4% (215)Proporción de pacientes con obesidad definido por su IMC superior a 30 kg/m² : 25% (127)

Uno de los mejores predictores de la función renal es la tasa de filtración glomerular (TFG), cuyo rango normal oscila entre 90 y 120 mL/min, y disminuye a una velocidad de 10ml/min por cada 10 años luego de los 40 años. Su medición en la práctica clínica no es sencilla; pueden usarse técnicas de medición directa o diferentes métodos para aproximarla mediante fórmulas que utilizan parámetros como la creatinina sérica, edad, raza, género y talla, entre otros^{1,2,7,8}.

La mayoría de las técnicas directas requieren la recolección de orina durante 24 horas, toma de muestra sanguíneas o el uso de gamma cámaras. El aclaramiento de inulina (un polisacárido que se filtra libremente a nivel glomerular) es un parámetro que se utiliza para evaluar la TFG. Otros métodos usan mediciones de urea, ácido paraaminohipúrico, iotalamato y creatinina con administración simultánea de cimetidina, e isótopos radioactivos, debido a las características de filtración que todos ellos sufren a nivel renal⁹⁻¹².

Bajo estas circunstancias se han creado alrededor de ocho fórmulas que permiten estimar la tasa de filtración glomerular, siendo la fórmula simplificada de la modificación de la dieta en enfermedad renal (MDRD) y la fórmula de Cockcroft- Gault (C-G) las más utilizadas y aceptadas en la práctica clínica^{9,13,14}. A pesar de ello, no siempre suministran una idea clara de la TFG en todos los pacientes, específicamente en los de edad avanzada y/o con variaciones importantes de peso^{15,16}.

La fórmula de MDRD originalmente requería de seis variables, las cuales incluían creatinina sérica, albúmina, nitrógeno ureico, género, edad y raza. Después se logró simplificar a cuatro variables, excluidas la albumina y el nitrógeno ureico. Esta fórmula es la más utilizada para estratificar a los pacientes de acuerdo con su función renal^{4,15,17}.

En el caso de la fórmula de Cockcroft- Gault (C-G) para su aplicación se requiere contar con el valor del peso y edad del paciente, así como su género, además la concentración sérica de creatinina, usualmente obtenida mediante la toma de una muestra sanguínea. Esto por

cuanto la creatinina es un compuesto orgánico que se obtiene tras la degradación de la creatina (producto metabólico muscular) y que se utiliza como indicador de la función renal pues los riñones la filtran y al mismo tiempo la excretan, permitiendo así estimar el aclaramiento de creatinina (Clcr)¹⁰; el aclaramiento se calcula de la siguiente manera: $Clcr = 140 - \text{edad (años)} \times \text{peso (kg)} / 72 \times \text{creatinina sérica (Crs)}$, todo lo anterior multiplicado por 0.85 en el caso de una mujer; la fórmula fue diseñada para una persona de 72 kg de peso y 1.73m² de superficie corporal⁷, ha sido la más utilizada en la práctica clínica debido su sencillez, eficacia, rapidez, bajo costo y validez comprobada para sugerir cambios en la dosificación de medicamentos¹⁸.

A pesar de ello existe ambigüedad y controversia respecto a las variables utilizadas en la fórmula C-G, ya que no se ha establecido si la fórmula debe utilizar el peso actual, el peso ideal u omitir el peso; además, es conocido que si existen variaciones importantes de la masa muscular del paciente podrían verse notablemente afectados el valor de creatinina sérica y el valor final de Clcr calculado. Se sugiere que en pacientes con Crs bajas el valor debe redondearse a 0.8-1 mg/dl, lo cual podría generar subestimaciones de la medición¹⁹.

Existen estudios que han comparado el aclaramiento de creatinina medido en 24 horas (orina en 24 horas) contra el cálculo del aclaramiento usando la fórmula de Cockcroft-Gault modificando las diferentes variables utilizadas en la fórmula (peso y Crs). En algunos casos se ha sugerido que la mejor forma de calcular el aclaramiento de creatinina utilizando la fórmula de C-G es omitiendo el peso o usar el peso ajustado si el paciente es obeso¹⁹, mientras que otro estudio sugiere que en personas con bajo peso se debe utilizar el peso actual, en el caso de los pacientes obesos lo recomendado es utilizar el peso ajustado²⁰; Brown y colaboradores señala en la revisión publicada en el año 2013 que deberían tomarse como límites (inferiores y superiores) en el caso del peso, al peso ideal y peso actual respectivamente (peso total); todos los autores concluyen que se debe de utilizar el valor real

Tabla 2. Aclaramiento de Creatinina endógena real y calculados a través de la fórmula de C-G estándar y con la introducción de modificaciones en las variables de peso y creatinina sérica

Aclaramientos de Creatinina	Valor Mínimo ml/min	Valor Máximo ml/min	Promedio ml/min	Desviación estándar ml/min
Aclaramiento endógeno en 24h	2,60	139,20	69,72	33,88
Aproximación CLcr C-G sin utilizar peso + creatinina sérica sin redondeo	5,23	138,87	68,11	32,09
Aproximación CLcr C-G utilizando peso actual + creatinina sérica sin redondeo	5,67	139,91	70,81	33,73
Aproximación CLcr C-G utilizando peso ideal + creatinina sérica sin redondeo	5,32	127,34	56,53	27,06
Aproximación CLcr C-G sin utilizar peso + creatinina sérica redondeada	5,23	134,83	62,32	26,06
Aproximación CLcr C-G utilizando peso actual + creatinina sérica redondeada	5,67	138,89	65,74	30,92
Aproximación CLcr C-G utilizando peso ideal + creatinina sérica redondeada	5,32	127,37	52,37	24,42

de la creatinina sérica sin redondear¹⁹⁻²¹. Actualmente se carece de información en la población latinoamericana que sugiera cómo actuar y qué variables se deben utilizar para el cálculo de Clcr mediante la fórmula de C-G, lo cual mejoraría los ajustes de dosis en los momentos adecuados según la realidad del paciente.

El presente proyecto de investigación pretende analizar las variaciones del Clcr calculado mediante la fórmula de C-G en una muestra de pacientes latinoamericanos internados en el Hospital Clínica Bíblica de San José, Costa Rica durante el período de Enero del 2010 a Noviembre del 2014 (tomando en cuenta modificaciones en las variables peso y creatinina sérica), buscando la mejor aproximación con respecto al aclaramiento de creatinina medido en 24 horas (Clcr real reportado). La determinación de la fórmula con mejor concordancia respecto al valor real de Clcr suministrará una mejor idea de la TFG y la función renal, además de ser una guía para sugerir ajustes en la dosificación de los medicamentos que así lo requieran. Para ello se planteó como hipótesis que el peso ideal y la creatinina sérica sin redondeo son los descriptores ideales a utilizar en la estimación del aclaramiento de creatinina utilizando la fórmula de Cockcroft-Gault.

Metodología

El presente estudio observacional de tipo retrospectivo se seleccionaron todos aquellos pacientes latinoamericanos a los cuales se les realizó un análisis de orina en 24 horas en el Hospital Clínica Bíblica durante el período de Enero del 2010 a Noviembre del 2014. Los datos de esta población fueron obtenidos a través de consultas al Sistema Integrado de Gestión Hospitalaria del Hospital Clínica Bíblica (SIGH), los utilizados en el análisis presen-

tan un comportamiento normal valorado por el test Kolmogorov-Smirnov.

Se recolectaron e incluyeron los datos de los pacientes cumplan los siguientes criterios de inclusión:

- Edad superior a los 18 años
- Valor de peso reportado en el expediente
- Valor de creatinina sérica reportado por el laboratorio
- Valor de aclaramiento endógeno reportado por el laboratorio

A la subpoblación a trabajar se le aplicó el siguiente criterio de exclusión:

- Aclaramientos endógenos de creatinina sérica reportados por el laboratorios con valores mayores o iguales a 140 mL/min.

Se realizaron los cálculos respectivos del Clcr sérica mediante la fórmula de C-G, aplicando modificaciones en el cálculo para las variables peso (con peso real, peso ideal y sin peso) y creatinina sérica (redondeada y sin redondear) se procedió a establecer la concordancia de dichas formas de cálculo con respecto al valor real (Clcr 24H) aplicando la prueba del Coeficiente de Correlación Intraclase, conocido como ICC por sus siglas en inglés, mediante el software SPSS V.19, y un intervalo de confianza preestablecido de un 95%; la selección de esta prueba se basa en su validez para determinar entre una serie de mediciones obtenidas mediante diferentes métodos (instrumentos o equipos electrónicos) aquella o aquellas series que más se acercan al valor real en análisis²². Adicionalmente se realizó un análisis descriptivo de la población utilizada.

Para la elaboración del presente estudio se contó con el consentimiento de la Dirección de Investigación Clínica del Hospital Clínica Bíblica. Se garantiza el mane-

Tabla 3. Concordancia estadística, calculada mediante prueba ICC, para la aplicación de la fórmula de C-G estándar y con variaciones en peso y valor de creatinina sérica en relación con el valor de aclaramiento endógeno en 24 horas

Calculo de Cockcroft-Gault, según variantes en las variables peso y creatinina sérica	Concordancia estadística	Intervalo de confianza 95%
Clcr sin peso / Crs sin redondeo vs Aclaramiento Endógeno	0,823	(0,793-0,850)
Clcr peso actual / Crs sin redondeo vs Aclaramiento Endógeno*	0,827 *	(0,798-0,853)*
Clcr peso ideal / Crs sin redondeo vs Aclaramiento Endógeno	0,729	(0,685-0,767)
Clcr sin peso / Crs redondeada vs Aclaramiento Endógeno	0,769	(0,731-0,802)
Clcr peso actual / Crs redondeada vs Aclaramiento Endógeno	0,746	(0,705-0,782)
Clcr peso ideal / Crs redondeada vs Aclaramiento Endógeno	0,591	(0,532-0,645)

*Best Concordance

jo adecuado ético y la confidencialidad de los datos de los pacientes incluidos en el estudio. No se utilizó ni se conoce ningún dato personal de los pacientes seleccionados.

Resultados

En el presente trabajo se analizaron un total de 507 pacientes, de los cuales 311 eran hombres (61%) y 196 mujeres (39%), con edades que oscilaban entre los 18 y los 103 años de edad, Media (ME) = 60 años, Desviación Estándar (DE) = 17 años. Las estaturas (utilizadas para el cálculo de peso ideal) de los participantes oscilaron entre 1,41 y 1,90 metros, ME= 1,66 metros DE= 0,09 metros. En el caso de los pesos estos se encontraban entre los 42 y 124 kg, ME=75 kg DE= 15kg. El índice de masa corporal (IMC) osciló entre 15,9 Kg/m² y 44,6 Kg/m², ME= 27,2 Kg/m² DE= 4,7 Kg/m². En la tabla 1 se amplían detalles sobre las características de la población en estudio.

Al realizar el análisis de variables se encontró que los valores de creatinina sérica reportados por el laboratorio oscilaron entre 0,45 y 8,90 mg/dl, ME=1,47 mg/dl DE=1,17 mg/dl. Un 85% de los pacientes tenían reportes de presencia de proteína en orina. A un 18% de los pacientes se les redondeó el valor reportado de creatinina sérica a 1 mg/dl por estar debajo de 0,8 mg/dL, modificación en la fórmula mencionada previamente. Respecto al volumen de orina recolectado en 24 horas se obtuvo una ME= 2211 ml DE=935 ml.

Los valores de aclaramiento endógenos medidos en 24 horas reportados por el laboratorio oscilaron entre 2,6 y 139,6 ml/min, ME= 69,72 ml/min DE=33 ml/min. El resto de los valores máximos, mínimos, promedios y DE de los aclaramientos calculados se detallan en la tabla 2

Para analizar la concordancia entre los valores obtenidos mediante el análisis de la orina de 24 horas y los valores obtenidos mediante la aplicación de la fórmula de C-G, con las modificaciones indicadas, se aplicó la prueba de coeficiente de correlación intraclase. La mejor concordancia estadística la mostró el Clcr utilizando el peso actual y la Crs sin redondeo 0,827 (0,798-0,853)

IC95%, por su parte la concordancia más baja la obtuvo el Clcr utilizando el peso ideal y la Crs redondeada.

En el caso de pacientes obesos definidos por su Índice de Masa Corporal (IMC, superior a 30 kg/m²) la mejor correlación se obtiene también cuando se utilizan las variables peso actual y la creatinina sin redondeo 0,87 (0,83-0,91) IC95%. No se calculó para pacientes con bajo peso ya que los mismos solo representan solamente un 1% de la muestra. Más detalles con respecto al resto de los resultados obtenidos luego de la aplicación de esta prueba se detallan en la tabla 3.

Discusión

La fórmula de Cockcroft-Gault es la más utilizada en la práctica clínica, debido a su sencillez, eficacia, rapidez y bajo costo para la evaluación de función renal; es también la fórmula más ampliamente validada para sugerir cambios en la dosificación de medicamentos¹⁰. Para su aplicación clínica se han sugerido diferentes ajustes en las variables utilizadas; así, en el presente estudio se aplicaron variaciones en el peso, usando el peso actual, el peso ideal, y omitiendo el valor de peso en la fórmula, además de variaciones en los valores de creatinina sérica, las cuales consistieron en la aplicación de un redondeo al valor de 1 mg/dL en aquellos casos en que se hallara un valor reportado menor a este⁴.

Al realizar el cálculo del aclaramiento de creatinina utilizando la fórmula de Cockcroft-Gault en una población latinoamericana (Costa Rica), se obtuvo que la aplicación de la fórmula que concuerda de una manera más cercana con los valores obtenidos mediante la valoración de la orina de 24 horas es aquella que utiliza el peso actual del paciente y que no aplica redondeo a valores de creatinina menores a 1 mg/dL; la diferencia en el nivel de concordancia de esta fórmula es muy pequeña con respecto al caso en el que no utiliza el peso y Cr sin redondear. Un resultado similar y con una buena correlación intraclase se obtiene en el caso del análisis particular de solo los pacientes obesos (IMC superior a 30 kg/m²), esto sin que medie un factor de corrección en la fórmula como proponen otros autores¹⁹⁻²¹.

En la mayoría de los artículos de investigaciones similares al presente estudio se refleja que hay concordancia al utilizar la creatinina sérica sin variación, ya que el redondeo no mejora la predicción del aclaramiento, por lo que se podría esperar que el comportamiento de la población latinoamericana mantenga el mismo comportamiento encontrado en otras latitudes^{4,19,21,22}. Por otro lado en la presente investigación no se llegan a las mismas conclusiones con respecto al peso con respecto a otras investigaciones similares; por ejemplo Winter, Gurh y Bergh²¹ sugieren la utilización del peso actual en pacientes con bajo peso, el peso ideal en los pacientes con peso normal y adicionar un factor de corrección de 0.4 sobre su peso actual en el caso de pacientes obesos, se sugiere que estas estrategias producen valores menos sesgados y más precisos.

Otros investigadores, como Wilhelm, y Kale-Pradhan¹⁹, concluyen que fórmula de C-G se acerca más al valor de aclaramiento de creatinina real cuando se elimina el peso de la fórmula y señalan la adición de un factor de corrección sobre el peso de 0.3-0.4 en el caso de pacientes obesos.

Las diferencias obtenidas en el presente estudio en relación con otros similares se podrían explicar por la variabilidad en los sujetos de estudio y las diferencias étnicas en los sujetos de otras investigaciones. Se debe tomar en cuenta también que a pesar que la proporción de pacientes mayores de 80 años es pequeña (menor a 10%) esta no se excluyó y existe controversia acerca de la fiabilidad de la fórmula de C-G en esta población específica^{2,19,23,24}.

Con respecto al peso, un 74% de los pacientes del presente trabajo tenían pesos cercanos al ideal (pacientes con peso normal y/o sobrepeso IMC entre 18,5-30 kg/m²); y como se señaló anteriormente para pacientes obesos definidos por su Índice de Masa Corporal (IMC, superior a 30 kg/m²) la mejor correlación se obtiene también cuando se utilizan las variables peso actual y la creatinina sin redondeo 0,87 (0,83-0,91) IC95%. Esta es una muy buena correlación y no requiere la adición de un factor de corrección común en cada caso, dato diferente a lo reportado en la literatura^{19,20}.

Otro aspecto importante de señalar es que no fue posible conocer patologías, características especiales o tratamientos concomitantes en la muestra seleccionada que pudieran afectar el valor endógeno de aclaramiento de creatinina, esto debido a que al ser un análisis retrospectivo de los datos se dificultó recolectar esa información así como poder realizar la correcta segmentación y minimización de los sesgos asociados a estas variables o características, aspecto que sí fue tomado en cuenta por otras investigaciones similares^{11,13,14,15,25}; aun así el número de pacientes analizado sugiere que los resultados obtenidos pueden tener un buen poder estadístico, lo cual permitiría la extrapolación de los resultados a la población local.

Puede concluirse que la aplicación de la fórmula de Cockcroft-Gault que mejor concuerda con el valor real de aclaramiento de creatinina calculado con la orina de 24 horas es aquella que utiliza el peso actual del paciente y no redondea valores de creatinina menores a 1 mg/dL cuando estos se presentan; no obstante, se sugiere realizar un análisis similar de manera prospectiva, determinando otras variables que podrían afectar la medición real del Clcr, así como replicar la metodología en poblaciones específicas.

Bibliografía

1. Levey AS, Stevens LA, Schmidt CH, Zhang YL, Castro AF, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* [Internet]. Jun 2009 [citado 5 de Mayo 2014]; 150(9):9. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2763564/>
2. Marx GM, Blake GM, Galani E, Steer CB, Harper SE, Adamson KL et al. Evaluation of the Cockcroft-Gault, Jelliffe and Wright formulae in estimating renal function in elderly cancer patients. *Ann. Oncol.* 2004; 15(2):291 - 5.
3. Spruill WJ, Wade WE, Cobb HH III. Continuing the use of the Cockcroft-Gault equation for drug dosing in patients with impaired renal function. *Clin Pharmacol Ther.* 2009; 86(5):468-70.
4. Nyman HA, Dowling TC, Hudson JQ, Peter WL, Joy MS, Nolin TD. Comparative evaluation of the Cockcroft-Gault equation and the modification of diet in renal disease (MDRD) study equation for drug dosing: an opinion of the Nephrology Practice and Research Network of the American College of Clinical Pharmacy. *Pharmacotherapy* 2011; 31(11):1130-44.
5. Graham J. Estimating renal function for drug dosing decisions. *Clin Biochem Rev.* [Internet]. Jul 2011 [citado 5 de Mayo 2014]; 32(2):81-88. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3100285/pdf/cbr_32_2_81.pdf
6. Drion I, Joosten H, Dikkeschei LD, Groenier KH, Bilo HJ. eGFR and creatinine clearance in relation to metabolic changes in an unselected patient population. *Eur J Intern Med.* 2009; 20(7): 722-7.
7. Murillo-Godínez G. La fórmula de Cockcroft-Gault. *Rev Med IMSS* [Internet]. Jul 2005 [citado 5 de Mayo 2014]; 43(1): 69-70. Disponible en: http://revistamedica.imss.gob.mx/index.php?option=com_multicategories&view=article&id=1256:la-formula-de-cockcroft-gault&Itemid=642
8. Cirillo M, Anastasio P, De Santo NG. Relationship of gender, age, and body mass index to errors in predicted kidney function. *Nephrol Dial Transplant* [Internet]. Ene 2005 [citado 5 de Mayo 2014]; 20(9): 1791-8. Disponible en: <http://ndt.oxfordjournals.org/content/20/9/1791.long>
9. Ali A, Asif N, Rais Z. Estimation of GFR by MDRD Formula and Its Correlation to Cockcroft-Gault Equation in Five Stages of Chronic Kidney Disease. *O J Neph.* [Internet]. Jul 2013 [citado 5 de Mayo 2014]; 3(1):37-40. Disponible en: <http://www.scirp.org/journal/PaperInformation.aspx?PaperID=29070>
10. Botev R, Mallié JP, Couchoud C, Schück O, Fauvel JP, Wetzels JF, et al. Estimating glomerular filtration rate: Cockcroft-Gault and Modification of Diet in Renal Disease formulas compared to renal inulin clearance. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009; 4(5): 899-906.
11. Gimeno JA, Lou LM, Molinero E, Campos B, Boned B, Sánchez-Vañó R. Concordancia entre las fórmulas de Cockcroft-Gault y del estudio MDRD para estimar la tasa de filtración glomerular en pacientes con diabetes tipo 2. *Nefrología* [Internet]. Ago 2006 [citado 5 de Mayo 2014]; 26(5):615-18. Disponible en: <http://www.revistanefrologia.com/es-publicacion-nefrologia-articulo-concordancia-entre-las-formulas-cockcroft-gault-del-estudio-mdrd-estimar-X021169950602027X>

12. Zanocco JA, Nishida SK, Passos MT, Pereira AR, Silva MS, Pereira AB, et al. Race adjustment of Estimating glomerular filtration rate is not always necessary. *Nephron Extra*. 2012; 2(1): 293-302.
13. Van Denventer HE, George JA, Paikier JE, Becker PJ, Katz JJ. Estimating glomerular filtration rate in black South Africans by use of the modification of diet in renal disease and Cockcroft-Gault equations. *Clin Chem*. 2008; 54(7): 1197-1202.
14. Rodrigues Ferreira-Filho S, Caetano Cardoso C, Vieira de Castro LA, Mendes Oliveira R, Rodrigues Sá R. Comparison of Measured Creatinine Clearance and Clearances Estimated by Cockcroft-Gault and MDRD Formulas in Patients with a Single Kidney. *Int J Nephrol*. 2011; Article ID 626178, 4 páginas.
15. Demirovic JA, Pai AB, Pai MP. Estimation of creatinine clearance in morbidly obese patients. *Am J Health Syst Pharm*. [Internet] Ene 2009 [citado 5 de Mayo 2014]; 66(7):642-8. Disponible en: <http://www.ajhp.org/content/66/7/642>
16. Michels WM, Grootendorst DC, Verduijn M, Elliott EG, Dekker FW, Krediet RT. Performance of the Cockcroft-Gault, MDRD and new CDK-EPI formulas in relation to GFR, age and body size. *Clin J Am Soc Nephrol*. [Internet] Jul 2010 [citado 5 de Mayo 2014]; 5(10):1003-9. Disponible en: <http://cjasn.asnjournals.org/content/5/6/1003>
17. Moranville MP, Jennings HR. Implications of using modification of diet in renal disease versus Cockcroft-Gault equations for renal dosing adjustments. *Am J Health Syst Pharm*. 2009; 66(2):154-61.
18. Poggio ED, Wang X, Greene T, Van Lente F, Hall PM. Performance of the Modification of Diet in Renal Disease and Cockcroft-Gault equations in the estimation of GFR in health and in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2005; 16(2): 459-66.
19. Wilhelm SM, Kale-Pradhan PB. Estimating creatinine clearance: a meta-analysis. *Pharmacotherapy*. 2011; 31(7):658-64.
20. Winter MA, Guhr KN, Berg GM. Impact of various body weights and serum creatinine concentrations on the bias and accuracy of the Cockcroft-Gault equation. *Pharmacotherapy*. 2012; 32(7):604-12.
21. Brown DL, Masselink AJ, Lalla CD. Functional range of creatinine clearance for renal drug dosing: a practical solution to the controversy of which weight to use in the Cockcroft-Gault equation. *Ann Pharmacother*. 2013; 47(7-8):1039-44.
22. Martínez-González MA, Sánchez-Villegas A, Toledo Atucha E, Faulin Fajardo J. Procedimientos descriptivos en: *Bioestadística amigable Tercera Edición*. Barcelona, España: Editorial Elsevier; 2014.p 13-63
23. Dooley MJ, Singh S, Rischin D. Rounding of low serum creatinine levels and consequent impact on accuracy of bedside estimates of renal function in cancer patients. *Br J Cancer*. 2004; 90(5): 991-5.
24. Garg AX, Papaioannou A, Ferko N, Campbell G, Clarke JA, Ray JG. Estimating the prevalence of renal insufficiency in seniors requiring long-term care. *Kidney Int*. 2004; 65(2):649-53.
25. Pedone C, Corsonello A, Incalzi RA. Estimating renal function in older people: a comparison of three formulas. *Age Ageing*. 2006; 35(2): 121-6.
26. Wright JG, Boddy AV, Highley M, Fenwick J, McGill A, Calvert AH. Estimation of glomerular filtration rate in cancer patients. *Br J Cancer*. 2001; 84(4): 452-9.

How to cite this article/Cómo citar este artículo:

- Taberner Bonastre P, Taberner Bonastre MT, Soler Company E, Pérez-Serrano Lainosa MD.
- Chemotherapy near the end of life; assessment of the clinical practise in onco-hematological in adult patients. Farm Hosp. 2016;40(1):14-24.
- Taberner Bonastre P, Taberner Bonastre MT, Soler Company E, Pérez-Serrano Lainosa MD. Quimioterapia al final de la vida; análisis de la práctica clínica en pacientes adultos onco-hematológicos con cáncer. Farm Hosp. 2016;40(1):14-24.



ORIGINALES

Artículo bilingüe inglés/castellano

Chemotherapy near the end of life; assessment of the clinical practise in onco-hematological in adult patients

Quimioterapia al final de la vida; análisis de la práctica clínica en pacientes adultos onco-hematológicos con cáncer

Pilar Taberner Bonastre¹, María Teresa Taberner Bonastre², Enrique Soler Company¹ y María Dolores Pérez-Serrano Lainosa¹

¹Hospital Arnau de Vilanova, Valencia. ²Hospital Universitario de la Ribera, Alzira. Spain.

Abstract

Objective: ensure a good quality of life in the last phase of onco-hematological patients should be the primary goal, despite this, we have little data at European level and published studies are contradictory. Nevertheless, most of them agree saying that administrating chemotherapy near the end of life impacts negatively in the patients quality of life. The main objective of this study is to analyze the treatment non-aggressiveness parameters in onco-hematological patients. The secondary objective is to do a describing study of the clinical variables of the patients who receive chemotherapy at the end of life and the treatments more used.

Methods: a retrospective observational study was conducted in a tertiary hospital. Both, oncological and hematological patients receiving chemotherapy (oral or intravenous) between January and December 2013 who were receiving chemotherapy in the last 90 days before death, were included.

Results: there were 823 patients that were treated between January and December of 2013. Of these 106 (13%) met the inclusion criteria to be analyzed. There were a 14.1% (n=93) of oncological and a 8.4% (n=13) of hematologic patients that maintained the antineoplastic treatment during the last three months before death. A 21.7% (n=23) of the patients received chemotherapy in the last two weeks of life, 41.5% (n=44) in the last 30 days and 78.3% (n=83) in the last two months of life. There was a 67.9% (n=72) of patients that had hospital admissions during their last three months of life,

Resumen

Objetivo: garantizar una buena calidad de vida en la última fase de los pacientes onco-hematológicos debería ser nuestro principal objetivo; a pesar de ello, disponemos de pocos datos a nivel europeo y los estudios publicados son contradictorios. No obstante, la mayoría coinciden en que administrar quimioterapia en la etapa final de la vida impacta de forma negativa en la calidad de vida del paciente. El objetivo principal del estudio es analizar los indicadores de no agresividad del tratamiento en pacientes onco-hematológicos. Como objetivo secundario, realizar un estudio descriptivo de las variables clínicas de los pacientes a los que se les administra quimioterapia en la fase final de la vida y los esquemas más utilizados.

Método: se realizó un estudio observacional retrospectivo en un hospital de tercer nivel. Se incluyeron todos los pacientes oncológicos y hematológicos que recibieron quimioterapia (oral o intravenosa) entre enero y diciembre de 2013, a los que se les administró la última quimioterapia en los 90 días previos al fallecimiento.

Resultados: se analizaron 823 pacientes que recibieron tratamiento entre enero y diciembre de 2013. De ellos, 106 (13%) cumplían los criterios de inclusión. Un 14,1% (n=93) de los pacientes oncológicos y un 8,4% (n=13) de los hematológicos que habían recibido quimioterapia durante el último año de vida lo seguían haciendo en los últimos tres meses. Un 21,7% (n=23) de los pacientes recibieron quimioterapia en las dos últimas semanas, 41,5% (n=44) en los últimos 30 días y 78,3% (n=83) en los últimos dos meses de vida. El 67,9% (n=72) de los pacientes ingresaron en el hospital durante los últimos tres meses de vida, el 47,2% (n=50) lo hicieron durante el último mes, el 33% (n=35) durante las dos últimas semanas y el 10,4% (n=11) durante los últimos tres días de vida. El 25,5% (n=27) de

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: pitabo@hotmail.com (Pilar Taberner Bonastre).

47,2% (n=50) during the last month, 33% (n=35) during the last two weeks and 10,4% (n=11) during the last three days of life. A 25,5% (n=27) of patients had more than one hospital admission during their last 90 days.

Conclusions: according to the Earle *et al.* criteria, our population had been treated aggressively. We need more scientific evidence with consolidate data that allows us to establish a unified criteria for the selection of patients with advanced cancer who may benefit from receiving antineoplastic treatments.

KEYWORDS

Chemotherapy; Neoplasm; Death; Hospitalization

Farm Hosp. 2016;40(1):14-24

los pacientes ingresaron en más de una ocasión durante los 90 días previos al fallecimiento.

Conclusiones: según los criterios establecidos por Earle *et al.*, la población del estudio se trató de manera agresiva al final de la vida. Es necesario disponer de una evidencia científica, que todavía en la actualidad carece de una base consolidada, con la que establecer criterios para la selección de pacientes con cáncer en estadios avanzados que puedan beneficiarse de recibir tratamientos antineoplásicos.

PALABRAS CLAVE

Quimioterapia; Neoplasia; Muerte; Hospitalización

Farm Hosp. 2016;40(1):14-24

Contribution to scientific literature

Quality of life in oncology patients is still one of the essential cornerstones of research in the treatment of onco-haematological patients. Despite this, there is currently little information available at European level regarding quality of life at the last stage of the disease in patients with cancer. This study analyzes some intensity parameters for antineoplastic treatments at the end of patients' lives. This analysis includes both intravenous and oral antineoplastic treatments. The inclusion of oral administration treatments represents a differentiating point from the majority of studies conducted so far, which were focused on intravenous treatments. The outcomes from our study demonstrate that the majority of patients in our population are receiving an aggressive treatment which is far from achieving the main objective of improving patients' quality of life.

Though the outcomes obtained in this study cannot be applied to other patient populations, the data presented here show the need of a higher involvement by the healthcare team regarding therapeutic decision making. To this end, it is necessary to have scientific evidence available, which currently still lacks a well-established basis, in order to determine the criteria for selecting patients with cancer in advanced stages who might benefit from receiving antineoplastic treatments. The first step in order to achieve this will be to overthrow the ill-conceived idea that antineoplastic treatments will help, under any circumstances, to improve the quality of life of patients with cancer in advanced stages.

Introduction

During the past decades, the launch of new antineoplastic agents has increased the therapeutic options and life expectancy of patients with neoplasia. Treatments with oral administration have acquired special relevance, both because they represent a therapeutic option, and due to the simplification in administration.

Despite these advances, tumours are currently the first cause of death in men, the second in women, and are responsible for 27.5% of deaths in Spain, according to data published in January, 2014 by the *Instituto Nacional de Estadística* (National Statistics Institute)¹.

Around 70% of patients with disseminated disease are receiving chemotherapy with palliative intent². The decision to initiate chemotherapy depends mainly on patient's status³, disease stage⁴, and chemosensitivity⁵ of the tumour. Treatment interruption in the final stages of life is considered a factor determining good clinical practice^{6,7}. This is due, among other causes, to the reduction in the impact on overall survival after various lines of treatment in patients on advanced stages^{8,9}, the development of adverse effects derived of treatment, and the cost for the healthcare system.

To ensure a good quality of life in the last stage of onco-haematological patients should be the main objective and, despite this, we have little data at European level^{5,8,10}, those studies published are contradictory, and the majority coincides that administering chemotherapy during the final stage of life will have a negative impact on patients' quality of life⁹.

Studies published so far have used as quality of life indicators the number of hospitalizations and treatments received during the weeks before patients' death^{5,11}. Earle *et al.*⁷ defines the concept of treatment non-aggressiveness as chemotherapy administration below 10% during the last 14 days of life, and below 4% of patients admitted to hospital on more than one occasion during the month before death.

Other studies¹²⁻¹⁵ have used criteria such as admission to Intensive Care Units, visits to ER, hospitalizations, or inclusion in Phase I-II clinical trials.

The main objective of this study is to analyze the indicators of treatment non-aggressiveness in onco-haematological patients. The secondary objective is to conduct a descriptive study of clinical variables in patients who are administered chemotherapy during their final stage of life, and the most widely used regimens.

Materials and methods

A retrospective observational study was conducted in a third level hospital, covering a population of approximately 310,000 inhabitants. The study included all oncologic and haematologic patients who received chemotherapy (oral or intravenous) between January and December, 2013, and who had their last chemotherapy administered in the final stage of their lives. For the purpose of analysis, the period of time considered was the 90 days previous to death. Follow-up of those patients included was continued until March, 2014.

Data collection was conducted with the computer programs used in the Hospital Pharmacy for onco-haematological patient care: Farmasyst® and Farmis-Oncofarm®, and the computerized clinical record programs OrionClinic® and Abucasis®. The variables collected were: gender, age, prescribing hospital unit, diagnosis, disease stage, performance status, date of the latest hospitalizations, and cause of death. The variables collected associated with treatment included: time since the last administration until death, lines of treatment received, and drugs included in the last treatment administered.

With the objective of assessing the functional status of the patient, the score in the Eastern Cooperative Oncologic Group (ECOG) Scale was collected, as entered in the clinical record on the day of the last chemotherapy administered before death. The number of hospital admissions within the last three months was also assessed, and the time elapsed since the last hospital admission until patient's death.

For descriptive analysis, the statistical program Stata® version 12.1 was used.

Outcomes

In 2013, 2,758 patients were managed in the Oncology Department, and 949 in the Haematology Department. Out of them, 24.3% (n=669) and 16.2% (n=154), respectively, received chemotherapy. Therefore, 823 patients who received treatment between January and December, 2013, were analyzed. Out of these, 106 (13%) met the inclusion criteria.

The median age of patients included was 64.6 years (range 21.9-92.5) (Fig. 1); 68.9% (n=73) were male and 31.1% (n=33) were female.

The hospital unit of origin of said patients was Haematology for 12.3% (n=13) and Oncology for 87.7% of cases (n=93).

Both intravenous and oral administration drugs were included in the treatment. A 14.1% (n=93) of oncological patients and 8.4% (n=13) of haematological patients who had received chemotherapy during their last year of life continued receiving it during their last three months.

The distribution of patients who received antineoplastic drugs in their last 90 days of life appears in figure 2.

Data regarding ECOG scale scores at treatment initiation was available in 87.7% of those patients analyzed. The majority (67% n=71) presented a 0-1 score in the ECOG scale; 18.9% (n=20) presented a score of 2, and a minority (1.9%, n=2) had ECOG 3.

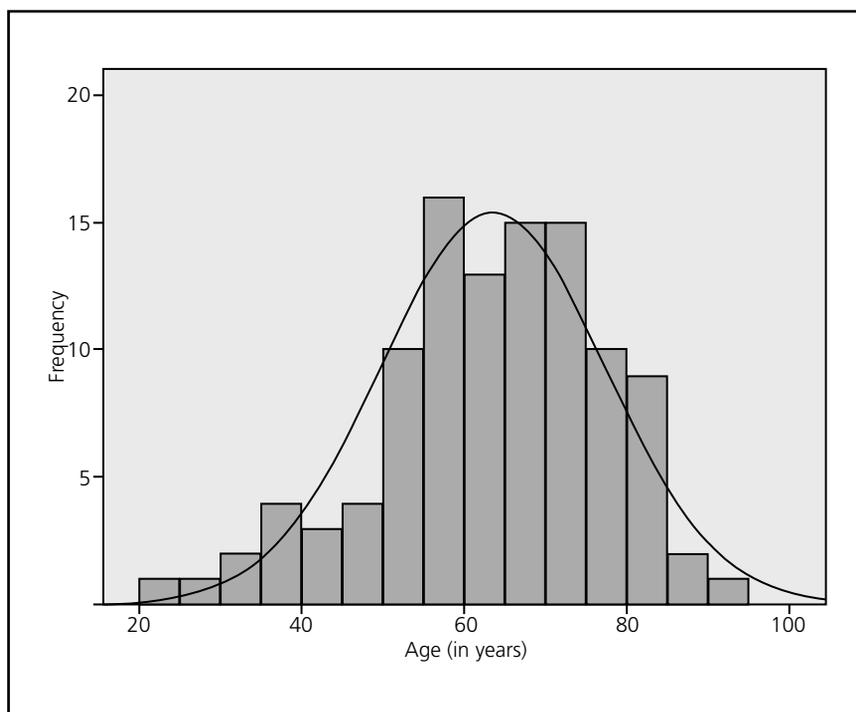


Figure 1. Distribution of patient age.

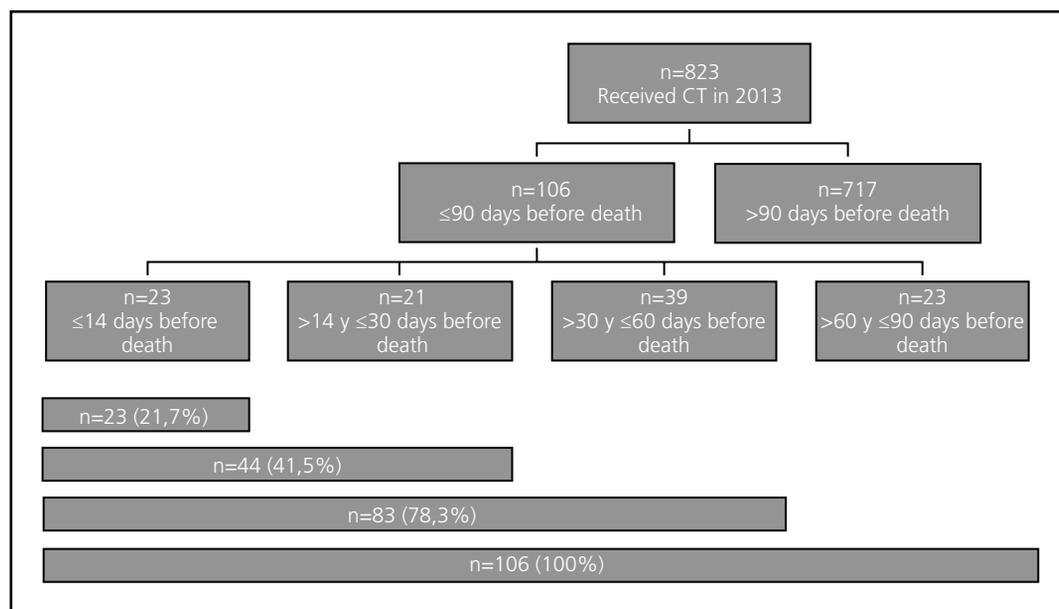


Figure 2. Distribution of patients according to the time when they received chemotherapy before death.

The majority of patients (77.6%, n=76) presented Stage IV disease at the time of their death, which was secondary to their basal disease. A 28.3% of patients (n=30) presented complications secondary to treatment as cause of death (Fig. 3).

The distribution of the tumours suffered by patients included in the study appears in figure 4. The highest percentage of tumours had intermediate sensitivity to treatment, according to the classification by Martoni et al.⁵ (Fig. 5)

The most widely used therapeutic regimen was capecitabine as monotherapy, administered in 6 patients,

as well as the capecitabine+oxaliplatin combination. Topotecan was administered to 5 patients. The following treatments were received by 4 patients each: abiraterone, docetaxel, gemcitabine, azacitidine, cetuximab, doxorubicin, erlotinib, as well as the following combinations: bevacizumab+capecitabine+oxaliplatin; carboplatin+etoposide; carboplatin+paclitaxel, and cetuximab+paclitaxel. Capecitabine was the drug received by the highest number of patients: 18.9% (n=20), followed by oxaliplatin: 12.2% (n=13) and gemcitabine: 9.4% (n=10) (Fig. 6).

The median number of treatment regimens received was 2 (range 1-7). There were 10 patients who received more than 3 different regimens.

A 67.9% (n=72) of patients were admitted to hospital during their last three months of life; 47.2% (n=50) during their last month; 33% (n=35) during their last two weeks, and 10.4% (n=11) during their last 3 days of life. A 25.5% (n=27) of patients were admitted in more than one occasion throughout the 90 days previous to their death.

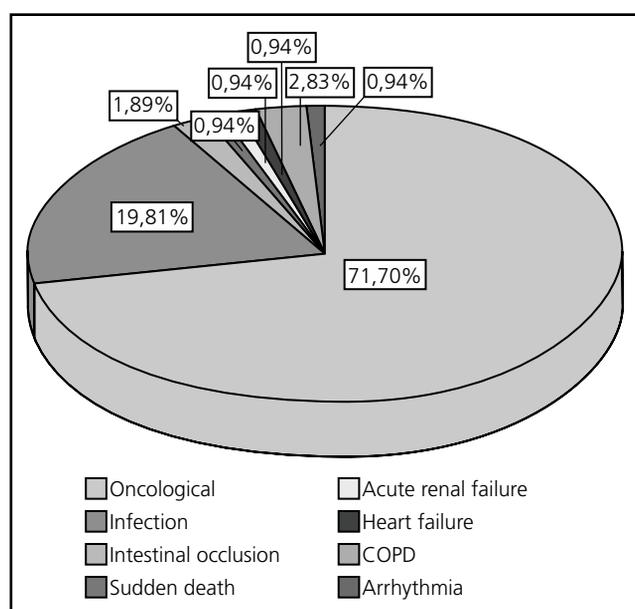


Figure 3. Causes of Death.

Discussion

The use of chemotherapy during the last stages of life of cancer patients is a controversial issue, which Emanuel et al.¹¹ dealt with over a decade ago, and that continues being studied nowadays. The outcomes of our study show that the proportion of patients in the Oncology Department who receive chemotherapy at the last stage of their lives is similar to the one by Earle et al.¹³.

Regarding the use of chemotherapy during the final stages of life, relative to the total number of patients who are treated with this type of drugs, 5.8% received chemotherapy during their last month of life. This value is close

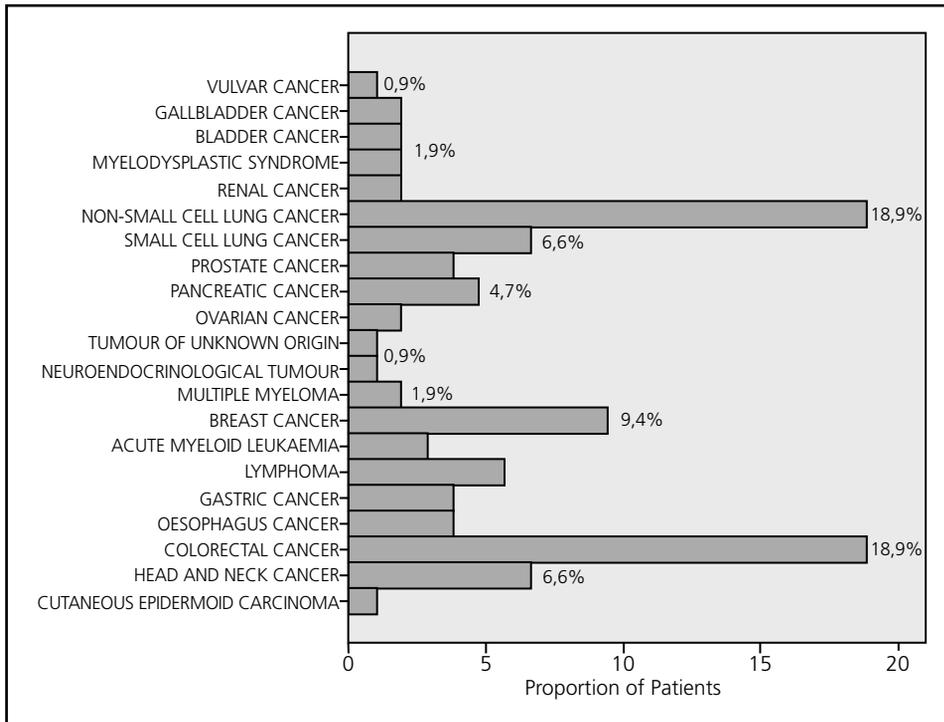


Figure 4. Distribution of number of patients according to type of tumour.

to the 6.2% published by Wright *et al.*¹⁶, but appears far from the 22.7% published by Angelo *et al.*⁵.

The latest studies published about the use of chemotherapy in the final stage of life⁹ and of the disease, demonstrate this is damaging for the quality of life of patients receiving it, regardless of their performance status at treatment initiation. Adverse reactions derived of treatment can be an additional factor for a worsening in the quality of life of patients with antineoplastic treatment. The prescription to the patients in the study of capecitabine instead of 5-fluorouracil was probably considered with the aim of minimizing the development of adverse reactions^{17,18}.

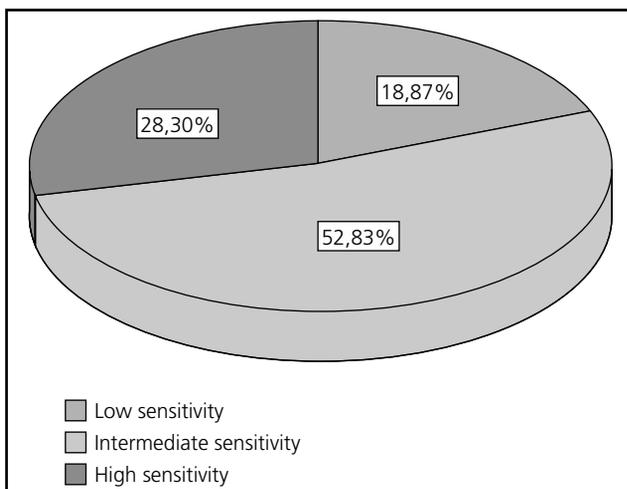


Figure 5. Tumour sensitivity to chemotherapy.

Regarding hospitalizations at the end of life, our patients were admitted in a higher proportion than those in other studies^{19,20}. According to the criteria by Earle *et al.*⁷, our patients received aggressive treatment at the end of their lives. In order to improve clinical practice and decision making regarding chemotherapy administration at the end of life, it is considered necessary to conduct further studies to define the criteria for establishing the conditions that ensure an improvement in quality of life for patients with advanced stage cancer.

The inclusion of treatments with oral administration represents a differentiating point from the majority of studies conducted so far, which are focused on intravenous treatments. The outcomes obtained in our study demonstrate that the majority of patients in our population are receiving an aggressive treatment which is far from achieving the primary goal of improving the quality of life of patients.

A higher involvement by the healthcare team in therapeutic decision making is required. For this aim, it is necessary to have scientific evidence, which currently still lacks a solid basis²¹, in order to determine the criteria for the selection of patients with advanced stage cancer who might benefit from receiving antineoplastic treatments. The first step in order to achieve this will be to overthrow the ill-conceived idea that antineoplastic treatments, under any circumstances, will help to improve the quality of life of patients with advanced stage cancer⁹.

The limitations of this study are that this is a retrospective study which analyzed the sample in a single centre during one year, and therefore it cannot be applied to other populations.

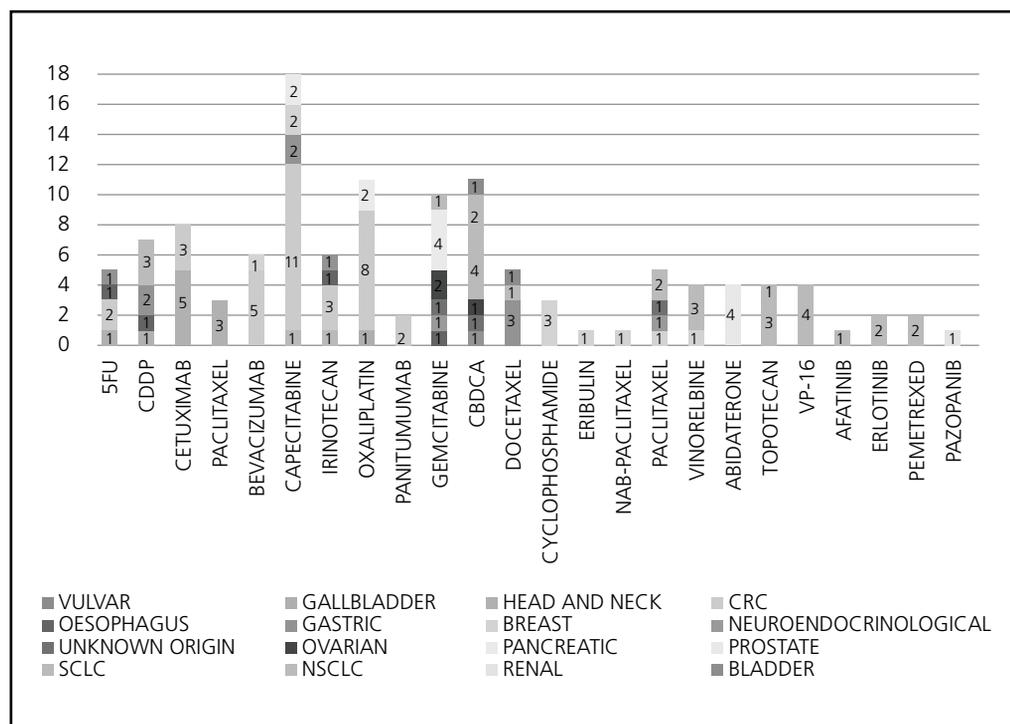


Figure 6. Distribution of drugs based on type of cancer.

Bibliography

- INE: Defunciones según la causa de muerte [Internet]. Madrid: Instituto Nacional de Estadística. [Actualizado 31-01-2014; citado 7-08-2014]. Disponible en: <http://www.ine.es/prensa/np830.pdf>
- Kim MK, Lee JL, Hyun MS, Do YR, Song HS, Kim JG *et al*. Palliative chemotherapy preferences and factors that influence patient choice in incurable advanced cancer. *Jpn J Clin Oncol*. 2008;38:64-70.
- Schnipper LE, Smith TJ, Raghavan D, Blayney DW, Ganz PA, Mulvey TM, *et al*. American Society of Clinical Oncology identifies five key opportunities to improve care and reduce costs: the top five list for end of life. *J Clin Oncol*. 2012;30:1715-24.
- NCI: Cáncer de seno (mama): Tratamiento para profesionales de salud [Internet]. EE.UU: Instituto Nacional del Cáncer. [Revisada 08-2014, citado: 15-09-2014]. Disponible en: <http://www.cancer.gov/espanol/pdq/tratamiento/seno/HealthProfessional>
- Angelo Martoni A, Tanneberger S, Nutri V. Cancer chemotherapy near the end of life: the time has come to set guidelines for its appropriate use. *Tumori*. 2007;93:417-22.
- Zhang B, Nilsson ME, Prigerson HG. Factors important to patients' quality of life at the end of life. *Arch Intern Med*. 2012;172:1133-42.
- Earle CC, Neville BA, Landrum MB, Souza JM, Weeks JC, Block SD, *et al*. Evaluating claims-based indicators of the intensity of end-of-life cancer care. *Int J Qual Health Care*. 2005;17:505-9.
- Adam H, Hug S, Bosshard G. Chemotherapy near the end of life: a retrospective single-centre analysis of patients' charts. *BMC Palliat Care*. 2014;22:13-26.
- Prigerson HG, Bao Y, Shah MA, Paulk ME, LeBlanc TW, Schneider BJ *et al*. Chemotherapy use, performance status, and quality of life near death chemotherapy at the end of life. *JAMA Oncol*. [revista en Internet]. 2015 [citado 20/8/2015]. Disponible en: <http://oncology.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=2398177>
- Näppä U, Lindqvist O, Rasmussen BH, Axelsson B. Palliative chemotherapy during the last month of life. *Ann Oncol*. 2011;22:2375-80.
- Emanuel EJ, Young-Xu Y, Levinsky NG, Gazelle G, Saynina O, Ash AS. Chemotherapy use among Medicare beneficiaries at the end of life. *Ann Intern Med*. 2003;138:639-43.
- Kao S, Shafiq J, Vardy J, Adams D. Use of chemotherapy at the end of life in oncology patients. *Ann Oncol*. 2009;20:1555-59.
- Earle CC, Neville BA, Landrum MB, Ayanian JZ, Block SD, Weeks JC. Trends in the aggressiveness of cancer care near the end of life. *J Clin Oncol*. 2004;22:315-21.
- Earle CC, Park ER, Lai B, Weeks JC, Ayanian JZ, Block SD. Identifying potential indicators of the quality of end-of-life cancer care from administrative data. *J Clin Oncol*. 2003;21:1133-38.
- Enzinger AC, Zhang B, Weeks JC, Prigerson HG. Clinical trial participation as part of end-of-life cancer care: associations with medical care and quality of life near death. *J Pain Symptom Manage*. 2013;47:1078-90.
- Wright AA, Zhang B, Keating NL, Weeks JC, Prigerson HG. Associations between palliative chemotherapy and adult cancer patients' end of life care and place of death: prospective cohort study. *Br Med J*. 2014;348:g1219.
- Walko CM, Lindley C. Capecitabine: a review. *Clin Ther*. 2005;27:23-44.
- Hoff PM, Ansari R, Batist G. *et al*. Comparison of oral capecitabine versus intravenous fluorouracil plus leucovorin as first-line treatment in 605 patients with metastatic colorectal cancer: Results of a randomized phase III study. *J Clin Oncol*. 2001;19:2282-92.
- Zerillo JA, Stuver SO, Fraile B, Dodek AD, Jacobson JO. Understanding oral chemotherapy prescribing patterns at the end of life at a comprehensive cancer center: analysis of a Massachusetts payer claims database. *JOP [revista en Internet]*. 2015 [citado 22/8/2015]. Disponible en: <http://jop.ascopubs.org/content/early/2015/08/04/JOP.2015.003921.abstract>
- Keam B, Oh Dy, Lee SH, Kim MR, Im SA, *et al*. Aggressiveness of cancer-care near the end-of-life in Korea. *Jpn J Clin Oncol*. 2008;38:381-6.
- Hong JH, Rho SY, Hong YS. Trends in the aggressiveness of end-of-life cancer for advanced stomach cancer patients. *Cancer Res Treat*. 2013;45:270-75.

Aportación a la literatura científica

La calidad de vida en los pacientes con cáncer continúa siendo uno de los pilares fundamentales en la investigación para el tratamiento de pacientes onco-hematológicos. A pesar de ello, en la actualidad se dispone de pocos datos a nivel europeo sobre la calidad de vida en la última etapa de la enfermedad en pacientes con cáncer. Este estudio lleva a cabo el análisis de unos parámetros de intensidad terapéutica con agentes antineoplásicos al final de la vida. En el análisis se incluyen tanto los tratamientos antineoplásicos intravenosos como orales. La inclusión de los tratamientos de administración oral constituye un punto diferencial con la mayoría de estudios planteados hasta el momento que se centran en los tratamientos intravenosos. El resultado obtenido de nuestro estudio, demuestra que los pacientes de nuestra población reciben, en su mayoría, un tratamiento agresivo que está lejos de conseguir el objetivo principal de mejorar la calidad de vida de los pacientes.

A pesar de que el resultado obtenido en el estudio no se puede hacer extensivo a otras poblaciones de pacientes, los datos aportados consiguen evidenciar la necesidad de una mayor implicación por parte del equipo asistencial en la toma de decisiones terapéuticas. Para ello, es necesario disponer de una evidencia científica, que todavía en la actualidad carece de una base consolidada, con la que establecer criterios para la selección de pacientes con cáncer en estadios avanzados que puedan beneficiarse de recibir tratamientos antineoplásicos. El primer paso para conseguir esto es desbancar la idea mal concebida de que los tratamientos antineoplásicos contribuyen bajo cualquier circunstancia a mejorar la calidad de vida de los pacientes con cáncer en estadios avanzados.

Introducción

En las últimas décadas, han aparecido nuevos agentes antineoplásicos que han contribuido a aumentar las alternativas terapéuticas y la esperanza de vida de los pacientes con neoplasias. Adquieren especial relevancia los tratamientos de administración oral tanto por constituir una alternativa terapéutica en sí misma como por la simplificación en su administración. A pesar de estos avances, los tumores son actualmente la primera causa de muerte en los hombres, la segunda en mujeres y responsables del 27,5% de las defunciones en España según los datos publicados en enero de 2014 por el Instituto Nacional de Estadística¹.

Alrededor del 70% de los pacientes con enfermedad diseminada reciben quimioterapia con intención paliativa². La decisión de iniciar quimioterapia depende principalmente del estado del paciente³, el estadio de la enfermedad⁴ y de la quimiosensibilidad⁵ del

tumor. La interrupción del tratamiento en las etapas finales de la vida está considerada como un factor determinante de buena práctica clínica^{6,7}. Esto es debido, entre otras causas, a la disminución del impacto sobre la supervivencia global tras varias líneas de tratamiento en pacientes con estadios avanzados^{8,9}, la aparición de efectos adversos derivados del tratamiento y el coste para el sistema sanitario.

Garantizar una buena calidad de vida en la última fase de los pacientes onco-hematológicos debería ser el principal objetivo y, a pesar de ello, disponemos de pocos datos a nivel europeo^{5,8,10}, los estudios publicados son contradictorios, la mayoría coinciden en que administrar quimioterapia en la etapa final de la vida impacta de forma negativa en la calidad de vida del paciente⁹.

Los estudios publicados hasta la actualidad, utilizan como indicadores de la calidad de vida el número de ingresos y tratamientos recibidos en las semanas previas al fallecimiento del paciente^{5,11}. Earle et al.⁷, define el concepto de no agresividad de tratamiento como una administración de quimioterapia inferior al 10% en los últimos 14 días de vida y menos de un 4% de pacientes ingresados en más de una ocasión durante el mes previo al fallecimiento.

Otros estudios¹²⁻¹⁵ utilizan criterios como ingresos en unidades de cuidados intensivos, visitas a urgencias, hospitalizaciones o inclusión en ensayos clínicos fase I-II.

El objetivo principal del estudio es analizar los indicadores de no agresividad de tratamiento en pacientes onco-hematológicos. Como objetivo secundario, realizar un estudio descriptivo de las variables clínicas de los pacientes a los que se les administra quimioterapia en la fase final de la vida y los esquemas más utilizados.

Material y métodos

Se realizó un estudio observacional retrospectivo en un hospital de tercer nivel cuya área constituye una población de 310.000 habitantes aproximadamente. Se incluyeron todos los pacientes oncológicos y hematológicos que recibieron quimioterapia (oral o intravenosa) entre enero y diciembre de 2013 a los que se les administró la última quimioterapia en la fase final de la vida. A efectos de análisis, se consideró el periodo de tiempo que comprende los 90 días previos al fallecimiento. El seguimiento de los pacientes incluidos se continuó hasta marzo de 2014.

La recogida de datos se realizó a partir de los programas informáticos empleados en el Servicio de Farmacia para la atención a pacientes onco-hematológicos Farmasyst® y Farmis-Oncofarm® y los programas de historia clínica informatizada OrionClinic® y Abucasis®. Se recogieron las variables sexo, edad, servicio pres-

criptor, diagnóstico, estadio de la enfermedad, *performance status*, fecha de los últimos ingresos y causa de fallecimiento. Las variables recogidas relacionadas con el tratamiento incluyeron: tiempo desde la última administración hasta el fallecimiento, líneas de tratamiento recibidas y fármacos incluidos en el último tratamiento administrado.

Con el objetivo de valorar la situación funcional del paciente, se recogió la puntuación en la escala Eastern Cooperative Oncologic Group (ECOG) registrada en la historia clínica el día de la última quimioterapia administrada previa al fallecimiento. También se evaluó el número de ingresos hospitalarios en los últimos tres meses y el tiempo transcurrido desde el último ingreso hospitalario hasta la muerte de los pacientes.

Para el análisis descriptivo utilizamos el programa estadístico Stata® versión 12.1.

Resultados

En el 2013 fueron atendidos 2.758 pacientes en el Servicio de Oncología y 949 en el Servicio de Hematología. De ellos, el 24,3% (n=669) y el 16,2% (n=154), respectivamente recibieron quimioterapia. Por tanto, se analizaron 823 pacientes que recibieron tratamiento entre enero y diciembre de 2013. De ellos 106 (13%) cumplían los criterios de inclusión.

La mediana de edad de los pacientes incluidos fue 64,6 años (rango 21,9-92,5) (Fig. 1). El 68,9% (n=73) eran varones y el 31,1% (n=33) eran mujeres.

El servicio de procedencia de dichos pacientes era hematología en un 12,3% (n=13) y oncología en un 87,7% de los casos (n=93).

En el tratamiento se incluyeron tanto los fármacos de administración intravenosa como oral. Un 14,1% (n=93) de los pacientes oncológicos y un 8,4% (n=13) de los hematológicos que habían recibido quimioterapia durante el último año de vida, lo seguían haciendo en los últimos tres meses.

La distribución de los pacientes que recibieron fármacos antineoplásicos en los últimos 90 días de vida se muestra en la figura 2.

Se disponía del registro de los valores de la puntuación de la escala ECOG al inicio del tratamiento en un 87,7% de los pacientes analizados. La mayoría (67% n=71), presentaban una puntuación en la escala ECOG 0-1. Un 18,9% (n=20) presentaba una puntuación de 2 y una minoría (1,9%, n=2) un ECOG 3.

La mayoría de los pacientes (77,6%, n=76) presentaban un estadio IV en el momento del fallecimiento y la muerte fue secundaria a su enfermedad de base. El 28,3% de los pacientes (n=30) presentaron complicaciones secundarias al tratamiento como causa de la muerte (Fig. 3).

La distribución de los tumores que presentaban los pacientes incluidos en el estudio se muestran en la figura 4. El mayor porcentaje de tumores tienen una sensibilidad al tratamiento media según la clasificación de Martoni *et al.*⁵ (Fig. 5)

El esquema terapéutico más utilizado fue capecitabina en monoterapia administrado en 6 pacientes al

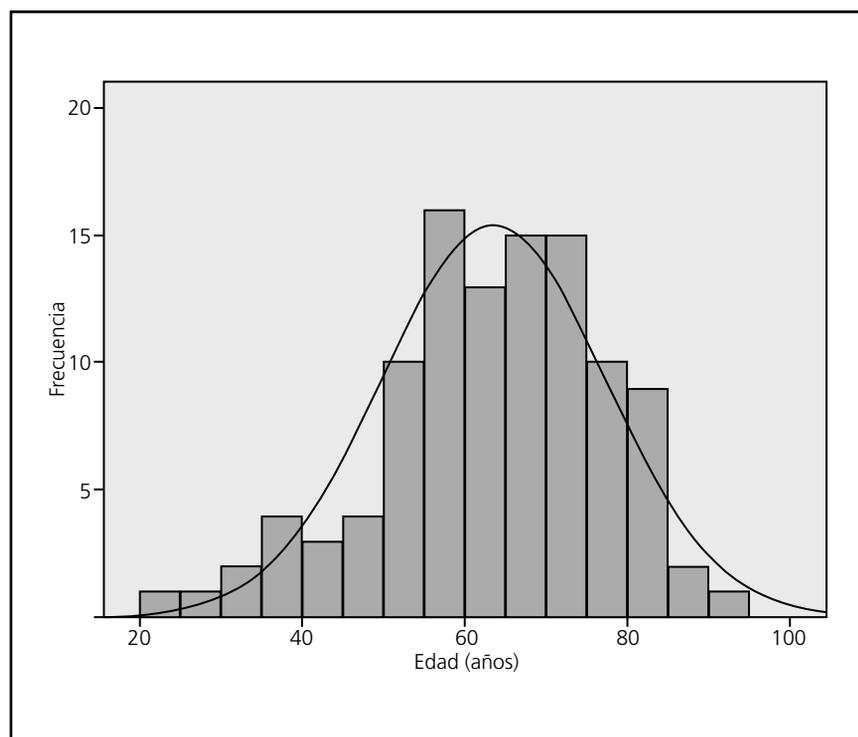


Figura 1. Distribución de la edad de los pacientes.

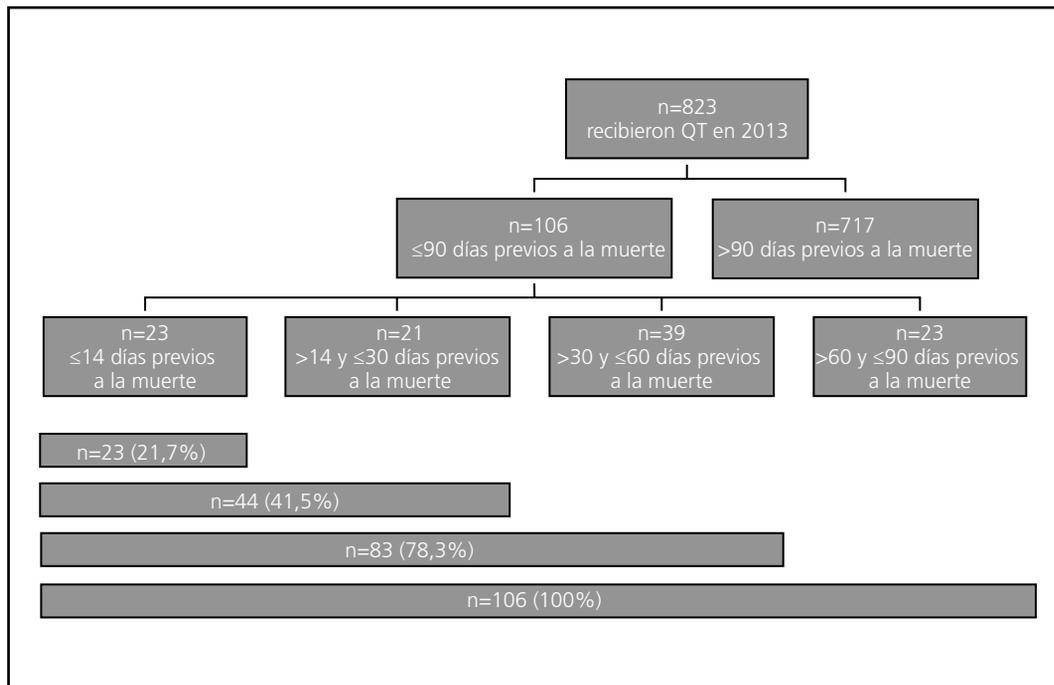


Figura 2. Distribución de pacientes según el tiempo en que recibieron la quimioterapia previo a la muerte.

igual que la combinación capecitabina, oxaliplatino. El topotecán se dispensó a 5 pacientes. Los siguientes tratamientos los recibieron cada uno de ellos 4 pacientes: abiraterona, docetaxel, gemcitabina, azacitidina, cetuximab, doxorubicina, erlotinib y también las combinaciones bevacizumab, capecitabina, oxaliplatino; carboplatino, etopósido; carboplatino, paclitaxel y cetuximab, paclitaxel. La capecitabina fue el fármaco que recibió mayor número de pacientes 18,9% (n=20) se-

guido del oxaliplatino 12,2% (n=13) y la gemcitabina 9,4% (n=10) (Fig. 6).

La mediana del número de esquemas recibidos fue de 2 (rango 1-7). Fueron 10 pacientes los que recibieron más de 3 esquemas diferentes.

El 67,9% (n=72) de los pacientes ingresaron en el hospital durante los últimos tres meses de vida, 47,2% (n=50) lo hicieron durante el último mes, 33% (n=35) durante las dos últimas semanas y el 10,4% (n=11) durante los últimos 3 días de vida. El 25,5% (n=27) de los pacientes ingresaron en más de una ocasión a lo largo de los 90 días previos al fallecimiento.

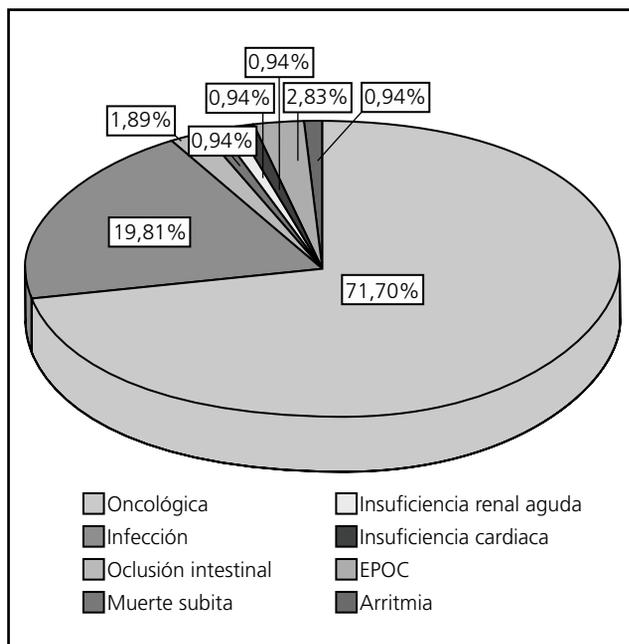


Figura 3. Causas de muerte.

Discusión

El empleo de quimioterapia en las últimas etapas de vida de los pacientes con cáncer es un tema controvertido que Emanuel *et al.*¹¹. trataron hace más de una década y que continúa analizándose actualmente. Los resultados de nuestro estudio muestran que el porcentaje de pacientes del Servicio de Oncología que reciben quimioterapia en la última fase de vida es similar al de Earle *et al.*¹³

En cuanto a la utilización de quimioterapia en las últimas etapas de la vida respecto al total de pacientes que son tratados con este tipo de fármacos, el 5,8% recibieron quimioterapia en el último mes de vida. Este valor está próximo al 6,2% publicado por Wright *et al.*¹⁶, pero se aleja del 22,7% publicado por Angelo *et al.*⁵

Los últimos estudios publicados sobre el uso de quimioterapia en la fase final de vida⁹ y de la enfermedad,

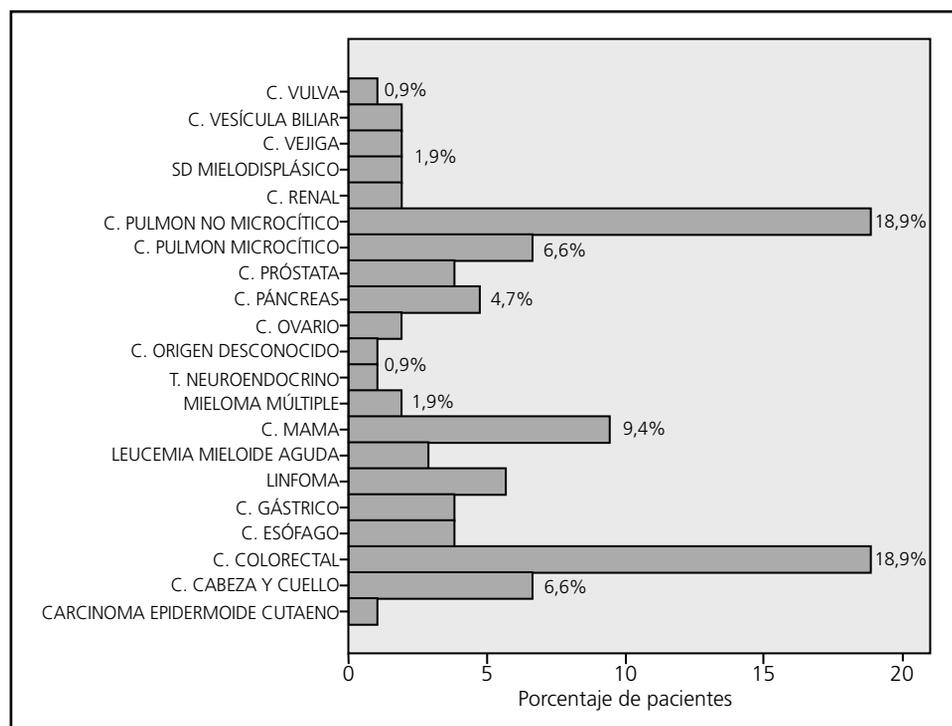


Figura 4. Distribución del número de pacientes según tipo de cáncer.

demuestran un perjuicio sobre la calidad de vida de los pacientes que la reciben con independencia del estado funcional al inicio del tratamiento. Las reacciones adversas derivadas del tratamiento pueden contribuir a empeorar la calidad de vida de los pacientes con tratamiento antineoplásico. Probablemente, la prescripción de capecitabina en lugar de 5-fluorouracilo se planteó en los pacientes del estudio con el fin de minimizar la aparición de reacciones adversas^{17,18}.

En relación con los ingresos al final de la vida, nuestros pacientes ingresaron en un mayor porcentaje que

los de otros estudios^{19,20}. Según los criterios de Earle *et al.*⁷, nuestros pacientes recibieron un trato agresivo al final de su vida. Con el fin de mejorar la práctica clínica y la toma de decisiones en relación con la administración de quimioterapia al final de la vida, se considera necesario la realización de más estudios que definan unos criterios según los cuales se establezcan las condiciones en las que se asegure una mejoría de la calidad de vida de los pacientes con cáncer en estadios avanzados.

La inclusión de los tratamientos de administración oral constituye un punto diferencial con la mayoría de estudios planteados hasta el momento que se centran en los tratamientos intravenosos. El resultado obtenido de nuestro estudio, demuestra que los pacientes de nuestra población reciben, en su mayoría, un tratamiento agresivo que está lejos de conseguir el objetivo primordial de mejorar la calidad de vida de los pacientes.

La necesidad de una mayor implicación por parte del equipo asistencial en la toma de decisiones terapéuticas. Para ello, es necesario disponer de una evidencia científica, que todavía en la actualidad carece de una base consolidada²¹, con la que establecer criterios para la selección de pacientes con cáncer en estadios avanzados que puedan beneficiarse de recibir tratamientos antineoplásicos. El primer paso para conseguir esto es desbancar la idea mal concebida de que los tratamientos antineoplásicos contribuyen bajo cualquier circunstancia a mejorar la calidad de vida de los pacientes con cáncer en estadios avanzados⁹.

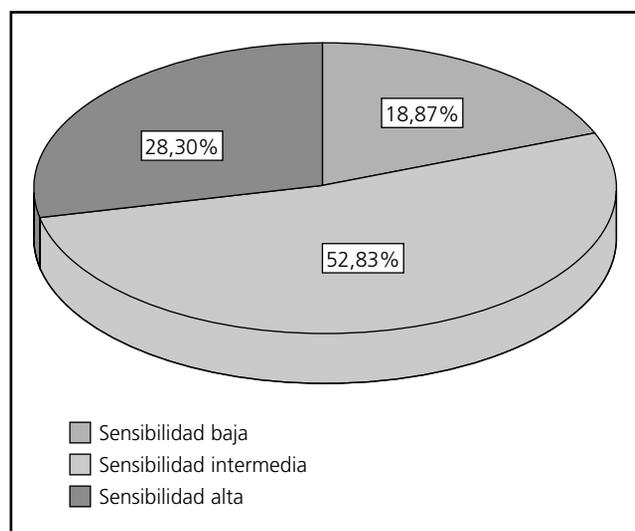


Figura 5. Sensibilidad de los tumores a la quimioterapia.

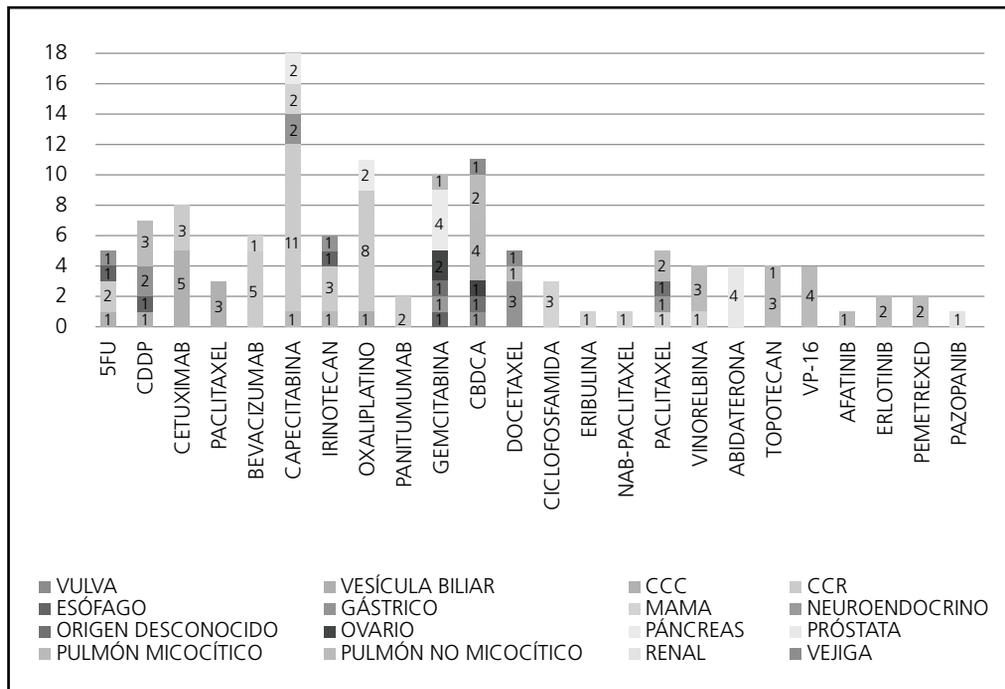


Figura 6. Distribución de fármacos e función del tipo de cáncer.

Las limitaciones de este estudio vienen dadas por ser un estudio retrospectivo que analiza la muestra de un único centro durante un año, por lo que no puede hacerse extensivo a otras poblaciones.

Bibliografía

- INE: Defunciones según la causa de muerte [Internet]. Madrid: Instituto Nacional de Estadística. [Actualizado 31-01-2014; citado 7-08-2014]. Disponible en: <http://www.ine.es/prensa/np830.pdf>
- Kim MK, Lee JL, Hyun MS, Do YR, Song HS, Kim JG et al. Palliative chemotherapy preferences and factors that influence patient choice in incurable advanced cancer. *Jpn J Clin Oncol*. 2008;38:64-70.
- Schnipper LE, Smith TJ, Raghavan D, Blayney DW, Ganz PA, Mulvey TM, et al. American Society of Clinical Oncology identifies five key opportunities to improve care and reduce costs: the top five list for oncology. *J Clin Oncol*. 2012;30:1715-24.
- NCI: Cáncer de seno (mama): Tratamiento para profesionales de salud [Internet]. EE.UU: Instituto Nacional del Cáncer. [Revisada 08-2014, citado: 15-09-2014]. Disponible en: <http://www.cancer.gov/espanol/pdq/tratamiento/seno/HealthProfessional>
- Angelo Martoni A, Tanneberger S, Mutri V. Cancer chemotherapy near the end of life: the time has come to set guidelines for its appropriate use. *Tumori*. 2007;93:417-22.
- Zhang B, Nilsson ME, Prigerson HG. Factors important to patients' quality of life at the end of life. *Arch Intern Med*. 2012;172:1133-42.
- Earle CC, Neville BA, Landrum MB, Souza JM, Weeks JC, Block SD, et al. Evaluating claims-based indicators of the intensity of end-of-life cancer care. *Int J Qual Health Care*. 2005;17:505-9.
- Adam H, Hug S, Bosshard G. Chemotherapy near the end of life: a retrospective single-centre analysis of patients' charts. *BMC Palliat Care*. 2014;22:13-26.
- Prigerson HG, Bao Y, Shah MA, Paulk ME, LeBlanc TW, Schneider BJ et al. Chemotherapy use, performance status, and quality of life near death chemotherapy at the end of life. *JAMA Oncol*. [revista en Internet]. 2015 [citado 20/8/2015]. Disponible en: <http://oncology.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=2398177>
- Näppä U, Lindqvist O, Rasmussen BH, Axelsson B. Palliative chemotherapy during the last month of life. *Ann Oncol*. 2011;22:2375-80.
- Emanuel EJ, Young-Xu Y, Levinsky NG, Gazelle G, Saynina O, Ash AS. Chemotherapy use among Medicare beneficiaries at the end of life. *Ann Intern Med*. 2003;138:639-43.
- Kao S, Shafiq J, Vardy J, Adams D. Use of chemotherapy at the end of life in oncology patients. *Ann Oncol*. 2009;20:1555-59.
- Earle CC, Neville BA, Landrum MB, Ayanian JZ, Block SD, Weeks JC. Trends in the aggressiveness of cancer care near the end of life. *J Clin Oncol*. 2004;22:315-21.
- Earle CC, Park ER, Lai B, Weeks JC, Ayanian JZ, Block SD. Identifying potential indicators of the quality of end-of-life cancer care from administrative data. *J Clin Oncol*. 2003;21:1133-38.
- Enzinger AC, Zhang B, Weeks JC, Prigerson HG. Clinical trial participation as part of end-of-life cancer care: associations with medical care and quality of life near death. *J Pain Symptom Manage*. 2013;47:1078-90.
- Wright AA, Zhang B, Keating NL, Weeks JC, Prigerson HG. Associations between palliative chemotherapy and adult cancer patients' end of life care and place of death: prospective cohort study. *Br Med J*. 2014;348:g1219.
- Walko CM, Lindley C. Capecitabine: a review. *Clin Ther*. 2005;27:23-44.
- Hoff PM, Ansari R, Batist G. et al. Comparison of oral capecitabine versus intravenous fluorouracil plus leucovorin as first-line treatment in 605 patients with metastatic colorectal cancer: Results of a randomized phase III study. *J Clin Oncol*. 2001;19:2282-92.
- Zerillo JA, Stuver SO, Fraile B, Dodek AD, Jacobson JO. Understanding oral chemotherapy prescribing patterns at the end of life at a comprehensive cancer center: analysis of a Massachusetts payer claims database. *JOP* [revista en Internet]. 2015 [citado 22/8/2015]. Disponible en: <http://jop.ascopubs.org/content/early/2015/08/04/JOP.2015.003921.abstract>
- Keam B, Oh Dy, Lee SH, Kim DW, Kim MR, Im SA, et al. Aggressiveness of cancer-care near the end-of-life in Korea. *Jpn J Clin Oncol*. 2008;38:381-6.
- Hong JH, Rho SY, Hong YS. Trends in the aggressiveness of end-of-life cancer for advanced stomach cancer patients. *Cancer Res Treat*. 2013;45:270-75.

How to cite this article/Cómo citar este artículo:

- Collado-Borrell R, Escudero-Vilaplana V, Ribed-Sánchez A, Ibáñez-García S, Herranz-Alonso A, Sanjurjo-Sáez M. Smartphone applications for cancer patients; what we know about them? Farm Hosp. 2016;40(1):25-35.
- Collado-Borrell R, Escudero-Vilaplana V, Ribed-Sánchez A, Ibáñez-García S, Herranz-Alonso A, Sanjurjo-Sáez M. Aplicaciones de smartphone para pacientes con cáncer; ¿qué conocemos sobre ellas? Farm Hosp. 2016;40(1):25-35.

**ORIGINALES**

Artículo bilingüe inglés/castellano

Smartphone applications for cancer patients; what we know about them?

Aplicaciones de *smartphone* para pacientes con cáncer; ¿qué conocemos sobre ellas?

Roberto Collado-Borrell, Vicente Escudero-Vilaplana, Almudena Ribed-Sánchez, Sara Ibáñez-García, Ana Herranz-Alonso y María Sanjurjo-Sáez

Servicio de Farmacia. Hospital General Universitario Gregorio Marañón Madrid. Spain.

Abstract

Background and objective: one of the groups that can benefit most from healthcare applications, are cancer patients. However, not all applications have a sufficient level of evidence. Our objective is to analyze the characteristics of mobile healthcare applications for cancer patients and know the reliability of their information.

Material and methods: a descriptive observational study of mobile apps targeting cancer patients. In November 2014, we searched mobile applications for cancer patients in the App Store (iOS) and Google Play (Android), using the terms "cancer" and "oncology" (English and/or Spanish languages). Applications were downloaded and evaluated. We registered their general characteristics (classification of cancer, last date of actualization, language and others) and their purpose (whether were informative, diagnostic, or preventive purposes) on an Excel® chart. The analysis was completed with an internet search to analyze their scientific evidence.

Results: one hundred and sixty six applications were downloaded. 23.5% were destined for breast cancer. 52.4% upgraded their software in the last year. 98.2 % were in English. Most of the applications had more than one purpose. The most frequent were informative (39.8%), diagnostic (38.6%) and preventive (28.3%). 50.6% presented sufficient scientific evidence.

Conclusions: there are many benefits that are expected from these applications. However, we detected a lack of validity of the information, as well as lack of update of the data. To prevent these apps from becoming a safety problem rather than a useful tool for patients, regulation should be put in place.

KEYWORDS

Applications; Smartphone; Cancer; Safe; Effective

Farm Hosp. 2016;40(1):25-35

Resumen

Fundamento y objetivo: uno de los grupos que más se pueden beneficiar de las aplicaciones en salud son los pacientes con cáncer. Sin embargo, no todas tienen un nivel de evidencia suficiente. El objetivo es analizar las características de las aplicaciones móviles destinadas a los pacientes con cáncer y conocer la fiabilidad de su información.

Material y métodos: estudio observacional descriptivo de las aplicaciones móviles destinadas a los pacientes con cáncer. En noviembre de 2014 se realizó una búsqueda en los sistemas operativos App Store (iOS) y Google Play (Android), utilizando los términos "cancer" y "oncology" (idiomas inglés y/o español), se descargaron y evaluaron. En una tabla Excel® se registraron sus características generales (tipo de cáncer, fecha de última actualización e idioma, entre otras) y finalidad (informativa, diagnóstica y preventiva, entre otras). El análisis se completó con una búsqueda en internet para analizar su evidencia científica.

Resultados: se descargaron 166 aplicaciones. El 23,5% estaban destinadas al cáncer de mama. El 52,4% actualizaron el software en el último año. El 98,2% estaban en inglés. La mayoría tenían más de una finalidad. Las más frecuentes fueron: informativa (39,8%), diagnóstica (38,6%) y preventiva (28,3%). El 50,6% presentaban una evidencia científica suficiente.

Conclusiones: son muchos los beneficios que se esperan de estas aplicaciones. Sin embargo, se ha detectado una falta de validez de la información, así como falta de actualización de los datos. Para evitar que se conviertan en un problema de seguridad en lugar de una ayuda para el paciente, es necesaria su regulación.

PALABRAS CLAVE

Aplicaciones; Smartphone; Cáncer; Seguro; Efectivo

Farm Hosp. 2016;40(1):25-35

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: vicente.escudero@salud.madrid.org (Vicente Escudero-Vilaplana).

Introduction

In recent years we have witnessed an increasing development in new technologies; mobile phones, and particularly Smartphones, have become an essential tool in daily life¹⁻⁵. According to the National Observatory for Telecommunication and Information Society, it is estimated that 53.7% of the >15-year-old Spanish population have a Smartphone, and 39.6% of the overall population have accessed internet through their mobile phone as an information source during the last three months of 2013⁶. The health area has also experienced an important change in the way in which information is accessed. Internet has become a tool used for reference both by healthcare professionals and patients⁷. The concept of mHealth (mobile health) has appeared within this context. The WHO Global Observatory for Electronic Health defines mHealth as those medical and public health practices supported by mobile devices⁸.

Applications (apps) are one of the main tools in Smartphones^{7,9}, and those devoted to health promotion and self-care are considered highly useful^{1,9}. Those mHealth apps for patients were created with the objective of becoming a guide for disease management, and to allow remote monitoring by healthcare professionals¹⁰. However, these apps can be targeted to a very heterogeneous population. One of the groups that can benefit most from these apps are cancer patients. Continuous developments in this area are leading to higher survival rates, and cancer patients have become chronic patients¹. Thus, in 2012 in Spain, the prevalence rate at 5 years was 1,467.6 cases per each 100,000 inhabitants¹¹. On the other hand, the majority of the new drugs developed have oral administration, and even though they provide higher safety, autonomy, and quality of life, these are considered high-risk medications due to the potential mistakes associated with their use (dosing, lack of treatment compliance, etc.)¹². Besides, due to the inherent characteristics of the oral way of administration, there has been an increase in the responsibility of patients regarding their therapy, because they have become ultimately responsible for its administration. All this, associated with therapy complexity and the numerous questions faced by cancer patients during their treatment, has led to an increasing search for information on-line and in apps¹.

On the other hand, the fast technological advance and development of these apps leads us to these questions: Are these apps a truthful and confirmed source of information? Are these apps reliable? Not all of them have been prepared by healthcare professionals, which generates a certain level of uncertainty about their contents and the risk entailed for patients^{2,7,9,13,14}. Besides, due to the high variety of apps available, it is difficult to know which will be most adequate for each patient, and

the best way to use it so that it will really be effective¹⁰. Healthcare professionals could play an essential role not only for the review or verification of the contents of these apps, but also for their prescription to the most adequate patient, and the recommendation of those most reliable.

For all the above, the objective of this study is to analyze the characteristics of Smartphone applications for cancer patients. There was an assessment of their objective, year of update, type of cancer, cost, and their developers.

Materials and Methods

An observational descriptive study of all Smartphone applications associated with cancer and targeted to patients and/or their relatives or carers.

On November, 2014, a search was conducted in the App Store (iOS) and Google Play (Android) operating systems, within the categories "medicine" and "health and physical fitness" or "wellbeing": the terms "cancer" and "oncology" were used for the search in the main search engine. Only those apps for patients and/or relatives and carers were selected, and only those in English and/or Spanish. All apps targeted at smoking cessation were excluded, as well as those with no specific target patient.

On a first step, all available information within the platform was analyzed, and only those apps which met the criteria previously indicated were downloaded and evaluated, regardless of cost. The iOS applications were downloaded to an iPhone 4s, and Smartphone apps were downloaded to a Samsung Galaxy S2.

An Excel® chart was designed for data extraction, where the general characteristics of these apps were registered: name, operative system, date of the last update, cost, category, language, and target type of cancer. Any piece of data which could provide information about their quality was also included.

Subsequently, their contents were classified based on their objective, within the following categories: overall information, diagnosis, prevention, calendar, treatment registration, disease evolution status, symptoms for disease follow-up, and others. The analysis was completed with a search in the developer web pages, in order to analyze their contents. It was considered that qualified professionals had been involved in the apps contents if these had been developed by healthcare organizations: scientific foundations and societies, universities, healthcare administrations and hospitals.

Data were analyzed by two independent researchers with experience in the oncohematology area, as well as in healthcare technology management. Data analysis was conducted using the SPSS® statistical program, version 18.0, through descriptive statistics. Cohen's Kappa

test was conducted in order to guarantee the reliability of those data analyzed by 2 independent observers.

Results

After analyzing the information available in the platform, 4 apps were excluded due to lack of knowledge of their target patient; and 166 apps in total were downloaded, associated with cancer and targeted to patients. Out of these, 75 were available in Android, 59 in iOS, and 32 in both platforms. The initial characteristics of the apps analyzed appear in table 1.

Characteristics of apps:

Out of all the 166 apps, 84 (50.6%) were downloaded within the Medicine category. Regarding their cost, only 20 required payment, with a mean cost of 2.15€ (SD: 1.73€). In terms of type of cancer, the apps were targeted at overall cancer, or for different tumours specifically. Based on type of cancer, the majority were for breast cancer (23.5%), followed by skin cancer (9%). Table 2 shows the allocation of apps based on type of cancer. Regarding their date of update, 52.4% had updated their software within the past year. In terms of language, 98.2% of the apps downloaded were

in English, 1.8% in Spanish, and 15.1% in both languages.

Contents of the apps:

The majority of apps had more than one purpose. The most frequent were informative (39.8%), diagnostic (38.6%) and preventive (28.3%).

- Out of those 66 (39.8%) apps which provided overall information about cancer, among other purposes, 42 (63.6%) were centred in general information about antineoplastic agents.
- Out of those apps focused on diagnosis, 20 (31.3%) were targeted to breast cancer patients, and 14 (21.9%) to skin cancer. Of those targeted to breast cancer patients, 12 (18.8%) informed about how to conduct a breast examination, or included reminders to conduct them. The apps focused on skin cancer included images or tools to capture photos allowing to analyze pigmented skin lesions.
- 47 (28.3%) apps were targeted to cancer prevention, through education and information, by promoting a change of lifestyle through physical exercise, diet modification, and other basic measures. Out of these, 21 (44.7%) were targeted to cancer in general, and only 2 (4.3%) were focused on skin cancer.

Table 1. Initial Characteristics of Apps

Characteristics	n	Proportion
Platform		
Android	75	45.2%
iOS	59	35.5%
Android/iOS	32	19.3%
Cost		
No	146	88.0%
Yes	20	12.0%
Category		
Medicine	84	50.6%
Health and Wellbeing (Android)	17	10.2%
Health and Physical Fitness (iOS)	65	39.2%
Date of Last Update		
2009	4	2.4%
2010	7	4.2%
2011	21	12.7%
2012	19	11.4%
2013	28	16.9%
2014	87	52.4%
Developed by healthcare organizations		
No	72	43.4%
Not specified	13	7.8%
Yes	81	48.8%

Table 2. Allocation of Apps based on type of cancer

Type of Tumour	n	Proportion
Overall cancer	68	41.0%
Breast	39	23.5%
Skin	15	9.0%
Prostate	6	3.6%
Gynecological	6	3.6%
Lung	5	3.0%
Testicle	4	2.4%
Head and Neck	4	2.4%
Hematological	3	1.8%
Renal	2	1.2%
Central Nervous System	2	1.2%
Oesophagus	2	1.2%
Pancreas	2	1.2%
Liver	2	1.2%
Paediatric	2	1.2%
Bladder	1	0.6%
GI	1	0.6%
Colorectal	1	0.6%
Thyroid	1	0.6%

– Regarding the rest of purposes, 16 (9.6%) apps acted like calendars to provide information associated with the management of tests, appointments, treatment schedule, etc. 10 (6%) were targeted to registration and follow-up of treatments and adverse effects, in order to allow a close follow-up of said treatments. In terms of other purposes, 9 (5.4%) apps were targeted to emotional support for patients, through personal experiences, music, etc. A lower proportion of apps, 8 (4.8%), were dictionaries for cancer terms. Regarding the estimation of the risk of cancer, 4 (2.4%) apps were found for breast, lung, prostate, and overall cancer; through personalized information, it was possible to calculate the risk of developing cancer in the future.

A 48.8% of the apps had been developed by healthcare organizations. In terms of their developer, 38.6% were scientific foundations, 10.8% had been developed by scientific societies, 10.8% by hospitals, and 7.2% by the pharmaceutical companies, among others.

The Cohen's Kappa Test used to guarantee the results of the analyzed data had a score of 1, with a 100% level of concordance.

Discussion

Smartphones, and specifically apps, have represented a major advance in the area of Medicine in recent years, with a great impact on search methods and access to information^{7,15}. There are currently over 40,000 mHealth apps available in the "app store" and their use in clinical practice is increasing, particularly those apps targeted to healthcare^{2,9}. Thanks to a study by the Institute for Healthcare Informatics (IMS health) consultancy firm, we know that only 16,000 of all these apps had a certain value for being used in health-related topics⁸. These mHealth apps have been the object of studies because of their potential application in numerous medical areas, including cancer^{10,15,16}. However, there is limited evidence from studies analyzing the contents of apps targeted at cancer patients³.

The present study, where 166 apps targeted to cancer patients have been analyzed, highlights the high number of apps designed for breast cancer patients, which represent almost a fourth of the total. On the other hand, prostate and lung cancer represented 3.6% each and 0.6% are for colorectal cancer. However, these data are not representative of the real population. In a report prepared by Globocan, the most frequent types of cancer in Spain on 2012, according to total number of cases, were breast and colorectal in women, prostate and lung in men, and colorectal and prostate in both genders¹⁷.

The level of update of these apps is undoubtedly one of the factors which might create more concern. Apps are created, but no maintenance is conducted in a major proportion of them. In our study, we have found that

only half of the apps had been updated during the past year, while in 30% the last update had been conducted over 2 years ago. A condition in constant evolution like cancer requires continuous updates. Only in Spain, 9 new treatments were authorized during 2012 in the area of oncohematology¹⁸. We have also found apps about breast cancer with obsolete contents, regardless of being validated by medical professionals. As an example, we can highlight that in some of them there is no mention of the new classifications based on the HER-2 receptor, and not even of hormonal receptors.

Regarding language, the low number of apps in Spanish is noticeable. Only 15.1% of apps were in Spanish. This could mean an access problem for the almost 500 million of Spanish-speaking people throughout the world¹⁹.

In this study, it was observed that the majority of apps were targeted to increasing the overall awareness of cancer. Only 26 (15.7%) apps provided individual self-monitoring tools, either through diaries or records for follow-up of adverse effects, treatment, etc. For some years now, self-monitoring tools using mobile phones have demonstrated efficacy in different conditions¹. Weaver *et al.* showed that a telemedicine system recording adverse effects through a mobile phone, and providing advice about toxicity management, was useful to increase patient safety²⁰. A bibliographic review demonstrated that interventions through mobile phones in terms of reminders and text messages can help to improve health outcomes²¹. Thanks to telemedicine, it has been observed that there is a higher involvement of patients through higher attendance to doctor appointments and a better physician-patient communication. Benefits in health have also been observed, through changes in behaviour, better treatment compliance, and an improvement in disease control^{1,9,22,23}. However, in a review by Bender *et al.*, it was observed that only 17.2% of apps provided tools for self-care, prevention or detection, which is a rate very similar to the one observed in our study (1).

Finally, our study shows an alarming lack of involvement by qualified professionals in the contents of apps, because only 48.8% had been developed by healthcare organizations (scientific foundations and societies, universities, healthcare administrations and hospitals), which could entail a risk for patient safety. Only half of the apps could be considered to be supported by a scientific basis. Over a third part of these were associated with scientific foundations, and in a lower rate with hospitals and scientific societies. These results obtained were consistent with the bibliography available^{1,4}. Pandey *et al.*, in an analysis of apps associated with cancer, observed that only 55.8% of these apps provided scientifically validated data, and there was a difference in scientific validity between those targeted at healthcare professionals and those targeted to patients⁷. Various studies have warned about the lack of professional involvement and evidence in the develop-

ment of apps, increasing the concern about their contents, and potentially endangering patient safety^{1,2,15}. Wolf *et al.*, in a study about apps for melanoma detection, found in 3 of each 4 apps a wrong classification for 30% of melanomas. These apps, not subject to medical supervision, could lead to a delay in melanoma diagnosis²⁴.

All the potential that apps might have for healthcare is set against the lack of involvement by qualified professionals. Just like medications and healthcare products have a regulatory setting, there should be legislation for health apps. The FDA, a pioneer in apps regulation, prepared guidelines in 2013 with recommendations to guarantee their quality²⁵. On the other hand, there is no framework in Spain to regulate the contents of these apps. However, the European 93/42/CEE rule regarding healthcare products determines that computer programs designed by their manufacturer for specific objectives of diagnosis and/or therapy, and which are involved in their good performance, targeted by their manufacturer for use in human beings with objectives of diagnosis, prevention, monitoring, treatment, or relief of a disease, should be regarded as healthcare products²⁶. Therefore, according to this rule, an app meeting these criteria could be considered a Type I healthcare product. In this case, the manufacturers should declare the CE mark without any intervention by a reported agency. The European Commission prepared the MEDDEV 2.1/6 guidelines, which help developers to determine through an algorithm if said ruling is applicable to their apps²⁷. For all the above, an app would deserve to be considered a healthcare product if clinical information was processed through algorithms.

Even though in Spain there is no regulatory framework as such, similar initiatives have been conducted in the regions of Andalusia and Catalonia. Besides, some certifying entities grant seals of quality, such as the British NHS (National Health Service)²⁸ and the "Calidad App Salud" (Health App Quality) by the Healthcare Quality Agency of Andalusia²⁹. In order to be considered safe and high quality, according to the Healthcare Quality Agency of Andalusia, any app must follow a series of recommendations focused on the following aspects: design and relevance, quality and safety of information, provision of services, and confidentiality and privacy, all of them developed through 31 requirements²⁹. In our study, we have found that only 1 of the apps analyzed had this seal of quality. However, in spite of all these initiatives, there is currently no official national regulation to certify apps, which might create certain confusion among their target population.

In order to guarantee the reliability of the data analyzed, and because our study is observational, we have conducted a Cohen's Kappa test, which has obtained 100% reliability among the observations by our 2 independent researchers, providing robustness to our outcomes, which coincide to a high extent with those reviews published³⁰.

Among the limitations of the present study, we can highlight the source of our search. For this study, we analyzed the apps available in App Store and in Google Play, platforms which represent approximately 85% of the total market share². However, there are other platforms such as Windows Phone or Blackberry, which might have other apps for cancer patients. Moreover, the transversal nature of the study reflects the current moment, and therefore this information can evolve over time.

There are many benefits expected from these apps, but that is the reason why we must be particularly careful with their design. Regulation is required in order to prevent these tools from becoming a safety problem instead of an aid for cancer patients. Therefore, this is a time when technology is in full swing, which can entail a huge benefit for patients if we know how to take advantage of it. The number of mobile applications targeted to cancer patients has doubled during the past year. The objective of these apps is to promote a change in patient behaviour, to control and get to know their symptoms, to encourage an early diagnosis, and to act as a source of information about these conditions. However, as described in this study, we have detected a major number of applications that have not been developed by qualified professionals, as well as some lack of data update which can trigger a great safety problem. Therefore, once there is specific regulation about health apps, we will be closer to an individualized prescription of said apps to patients as part of their treatment.

Acknowledgements

This article has been funded by the *Instituto de Salud Carlos III* with co-funding by the European Funds. Project Code: PI13/02056.

Bibliography

1. Bender JL, Yue RYK, To MJ, Deacken L, Jadad AR. A Lot of Action, But Not in the Right Direction: Systematic Review and Content Analysis of Smartphone Applications for the Prevention, Detection, and Management of Cancer. *J Med Internet Res*. 2013 Dec 23;15(12):e287.
2. Cantudo Cuenca MR, Cantudo Cuenca MD, Morillo Verdugo R. Availability and medical professional involvement in mobile healthcare applications related to pathophysiology and pharmacotherapy of HIV/AIDS. *Eur J Hosp Pharm*. 2013 Dec 1;20(6):356-61.
3. Mirkovic J, Kaufman DR, Ruland CM. Supporting Cancer Patients in Illness Management: Usability Evaluation of a Mobile App. *JMIR MHealth UHealth*. 2014 Aug 13;2(3):e33.
4. Boulos M, Wheeler S, Tavares C, Jones R. How smartphones are changing the face of mobile and participatory healthcare: an overview, with example from eCAALYX. *Biomed Eng OnLine*. 2011;10(1):24.
5. Mosa AS, Yoo I, Sheets L. A Systematic Review of Healthcare Applications for Smartphones. *BMC Med Inform Decis Mak*. 2012;12(1):67.
6. XLII Oleada del Panel Hogares "Las TIC en los hogares españoles" (4T/2013) [consultado 08 Dic 2014]. Disponible en: http://www.ontsi.red.es/ontsi/sites/default/files/xlii_oleada_las_tic_en_los_hogares_espanoles_4t_2013.pdf

7. Pandey A, Hasan S, Dubey D, Sarangi S. Smartphone Apps as a Source of Cancer Information: Changing Trends in Health Information-Seeking Behavior. *J Cancer Educ.* 2013 Mar;28(1):138–42.
8. IMS Institute for Healthcare Informatics. Patient Apps for Improved Healthcare from Novelty to Mainstream [consultado 08 Dic 2014]. Disponible en: www.imshealth.com
9. Van Velsen L, Beaujean DJ, van Gemert-Pijnen JE. Why mobile health app overload drives us crazy, and how to restore the sanity. *BMC Med Inform Decis Mak.* 2013;13(1):23.
10. San Mauro Martín I. Aplicaciones Móviles En Nutrición, Dietética Y Hábitos Saludables: *Nutr Hosp.* 2014 Jul 1;(1):15–24.
11. Las Cifras del Cáncer en España 2014 [consultado 08 Dic 2014]. Disponible en: http://www.seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Las_cifras_del_cancer_2014.pdf
12. Institute for Safe Medications Practices. ISMP's list of high-alert medications. Huntingdon Valley (PA): ISMP; 2007.
13. Rozati H, Shah SP, Shah N. Smartphone Applications for the Clinical Oncologist in UK Practice. *J Cancer Educ.* 2014;
14. Tomlinson M, Rotheram-Borus MJ, Swartz L, Tsai AC. Scaling Up mHealth: Where Is the Evidence? *PLoS Med.* 2013 Feb 12;10(2):e1001382.
15. Cantudo-Cuenca MR, Robustillo-Cortés MA, Cantudo-Cuenca MD, Morillo-Verdugo R. A better regulation is required in viral hepatitis smartphone applications. *Farm Hosp.* 2014 Apr;38(2):112–7.
16. Robson Y, Blackford S, Roberts D. Caution in melanoma risk analysis with smartphone application technology: Correspondence. *Br J Dermatol.* 2012 Sep;167(3):703–4.
17. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray, F. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC.
18. AEMPS. Ficha de los medicamentos autorizados por la aemps en el año 2012 [consultado 21 Dic 2014]. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/informa/boletinMensual/2012/docs/ficha-nuevos-medicamentos-autorizados-AEMPS-2012.pdf>
19. El español: una lengua viva. Informe 2014. Instituto Cervantes [consultado 09 Ene 2015]. Disponible en: <http://eldiae.es/wp-content/uploads/2014/07/El-espa%C3%B1ol-lengua-viva-2014.pdf>
20. Weaver A, Young AM, Rowntree J, Townsend N, Pearson S, Smith J, et al. Application of mobile phone technology for managing chemotherapy-associated side-effects. *Ann Oncol.* 2007 Nov;18(11):1887–92.
21. De Jongh T, Gurol-Urganci I, Vodopivec-Jamsek V, Car J, Atun R. Mobile phone messaging telemedicine for facilitating self management of long-term illnesses. *Cochrane Database of Syst Rev* 2012 Dec 12.
22. Mira JJ, Navarro I, Botella F, Borrás F, Nuño-Solinis R, Orozco D, et al. A Spanish Pillbox App for Elderly Patients Taking Multiple Medications: Randomized Controlled Trial. *J Med Internet Res.* 2014 Apr 4;16(4):e99.
23. Klasnja P, Hartzler A, Powell C, Pratt W. Supporting cancer patients' unanchored health information management with mobile technology. *AMIA Annu Symp Proc.* 2011;2011:732–41.
24. Wolf JA, Moreau JF, Akilov O, Patton T, English JC, Ho J, et al. Diagnostic Inaccuracy of Smartphone Applications for Melanoma Detection. *JAMA Dermatol.* 2013 Apr 1;149(4):422.
25. U.S. Food and Drug Administration. Mobile medical applications: guidance for industry and food and drug administration staff. [consultado 09 Ene 2015]. Disponible en: <http://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/UCM263366.pdf>
26. Directiva 93/42/CEE del Consejo de 14 de junio de 1993 relativa a los productos sanitarios [consultado 09 Ene 2015]. Disponible en: <http://www.tecnologias-sanitarias.com/MD/93-42-EEC-esp.pdf>
27. Guidelines on the qualification and classification of stand alone software used in healthcare within the regulatory framework of medical devices. MEDDEV 2.1/6 [consultado 09 Ene 2015]. Disponible en: http://ec.europa.eu/health/medical-devices/files/meddev2_1_6_ol_en.pdf
28. NHS choices Health Apps Library [consultado 09 Ene 2015]. Disponible en. Available from: <http://apps.nhs.uk/>
29. Estrategia de calidad y seguridad en aplicaciones móviles de salud. [consultado 11 Ene 2015]. Disponible en. Available from: <http://www.calidadappsalud.com/>
30. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics.* 1977 Mar;33(1):159–74.

Introducción

En los últimos años hemos sido testigos de un gran crecimiento en el desarrollo de las nuevas tecnologías, convirtiéndose la tecnología móvil, y en especial los Smartphone, en una herramienta imprescindible en la vida diaria¹⁻⁵. Según el Observatorio Nacional de las Telecomunicaciones y de la Sociedad de la Información, se estima que el 53,7% de los españoles por encima de los 15 años poseen un Smartphone y que el 39,6% de la población utilizó internet a través del teléfono móvil como fuente de información en el último trimestre de 2013⁶. El campo de la salud también ha experimentado un cambio importante en el modo en el que se accede a la información. Internet se ha convertido en una herramienta que tanto los profesionales sanitarios como los pacientes utilizan como referencia⁷. En este contexto, surge el concepto de mHealth (salud móvil). El Observatorio Global de Salud Electrónica de la OMS define mHealth como las prácticas de medicina y salud pública que cuentan con apoyo de dispositivos móviles⁸.

Una de las principales herramientas de los Smartphone son las aplicaciones (app)^{7,9}, considerándose de gran utilidad aquellas que están dedicadas a la promoción y auto-cuidado de la salud^{1,9}. Las mHealth apps destinadas a los pacientes nacen con el objetivo de ser una guía para el manejo de su enfermedad, una fuente de información, y permitir su monitorización por los profesionales sanitarios a distancia¹⁰. Sin embargo, estas apps pueden estar orientadas a un público muy heterogéneo. Uno de los grupos que más se pueden beneficiar de estas apps son los pacientes con cáncer. Los continuos avances en este campo están derivando en unas mayores tasas de supervivencia, convirtiendo al paciente con cáncer en un paciente crónico¹. Así, en 2012, la tasa de prevalencia a los 5 años en España fue de 1.467,6 casos por cada 100.000 habitantes¹¹. Por otro lado, los nuevos fármacos desarrollados son en su mayoría de administración oral, y aunque proporcionan mayor seguridad, autonomía y calidad de vida, son considerados medicamentos de alto riesgo por los errores de medicación

en relación a su uso (dosis, falta de adherencia, etc.)¹². Además, debido a las características inherentes de la vía oral, ha aumentado la responsabilidad de los pacientes sobre su terapia, ya que son los últimos responsables de su administración. Todo ello, asociado a la complejidad del tratamiento y a las numerosas incógnitas que se enfrentan los pacientes con cáncer durante el mismo, hace que cada vez recurran más a internet y a las apps en búsqueda de información¹.

Por otro lado, el rápido avance tecnológico y desarrollo de estas apps nos lleva a plantearnos las siguientes preguntas, ¿son una fuente veraz y contrastada? ¿Son fiables estas apps?. No todas han sido elaboradas por profesionales sanitarios, lo cual genera cierto grado de incertidumbre acerca de su contenido y su correspondiente riesgo para el paciente^{2,7,9,13,14}. Además, debido a la gran variedad de apps disponibles, es difícil saber cuál será la más adecuada para cada paciente, y la mejor manera de utilizarla para que ésta sea realmente efectiva¹⁰. El profesional sanitario podría tener un papel fundamental no sólo en la revisión o verificación del contenido de estas apps, sino también en su prescripción al paciente más adecuado y en la recomendación de las más fiables.

Por todo ello, el objetivo de este trabajo es analizar las características de las aplicaciones de Smartphone destinadas a los pacientes con cáncer. Se evaluó su finalidad, año de actualización, tipo de cáncer, coste y sus desarrolladores.

Material y métodos

Estudio observacional descriptivo de todas las aplicaciones para Smartphone relacionadas con el cáncer y destinadas a los pacientes y/o sus familiares o cuidadores.

En noviembre de 2014, se realizó una búsqueda en los sistemas operativos App Store (iOS) y Google Play (Android), dentro de la categoría "medicina" y "salud y forma física" o "bienestar", empleando para la búsqueda los términos "cancer" y "oncology" en el buscador principal. Únicamente se seleccionaron las apps destinadas a los pacientes y/o familiares o cuidadores y las que el idioma fuera en inglés y/o español. Se excluyeron todas las apps destinadas al abandono del tabaco y las que no especificaban cuál era el destinatario.

En un primer paso se analizó la información disponible dentro de la plataforma y únicamente se descargaron y evaluaron todas las apps que cumplían con los criterios anteriormente indicados, independientemente del coste. La descarga de las aplicaciones de iOS se realizó en un iPhone 4s y las pertenecientes a Smartphone en un Samsung Galaxy S2.

Para la extracción de los datos se diseñó una tabla Excel® donde se registraron las características generales de las apps: nombre, sistema operativo, fecha de la última actualización, coste, categoría, idioma y tipo de cáncer para el que estaba destinada. Además, se incluyó

cualquier dato que pudiera aportar información sobre la calidad de las mismas.

Posteriormente, su contenido se clasificó en base a su finalidad en las siguientes categorías: información general, diagnóstico, prevención, agenda, registro de los tratamientos, estado evolutivo de la enfermedad y síntomas para el seguimiento de la enfermedad, y otras. El análisis se completó con una búsqueda en las páginas web del desarrollador para analizar el contenido. Se consideró que habían participado profesionales cualificados en el contenido de las apps si habían sido desarrolladas por organizaciones sanitarias: fundaciones y sociedades científicas, universidades, administraciones sanitarias y hospitales.

Los datos fueron analizados por dos investigadores independientes con experiencia en el campo de la oncohematología y en el manejo de tecnologías sanitarias. El análisis de los datos se realizó mediante el programa estadístico SPSS® versión 18.0, utilizando estadísticas descriptivas. Para garantizar la fiabilidad de los datos analizados por los 2 observadores independientes se realizó la prueba Kappa de Cohen.

Resultados

Tras analizar la información disponible en la plataforma, se excluyeron 4 apps por desconocimiento del destinatario y se descargaron un total de 166 apps relacionadas con el cáncer y destinadas a los pacientes. De ellas, 75 estaban disponibles en Android, 59 en iOS y 32 en ambas plataformas. Las características iniciales de las apps analizadas se detallan en la tabla 1.

Características de las apps:

Del total de las 166 apps, 84 (50,6%) fueron descargadas dentro de la categoría medicina. En cuanto a su coste, únicamente 20 fueron de pago, con un coste medio de 2,15€ (DE: 1,73€). En relación al tipo de cáncer, las apps estaban destinadas de forma general al cáncer o específicamente para diferentes tumores. En función del tipo de tumor, el cáncer de mama fue el mayoritario (23,5%), seguido del cáncer de piel (9%). En la tabla 2 se muestra la distribución de las apps en función del tipo de cáncer. Respecto a la fecha de actualización, el 52,4% actualizaron el software en el último año. En cuanto al idioma, el 98,2% de las apps descargadas eran en inglés, el 1,8% en español y el 15,1% estaban en ambos idiomas.

Contenido de las apps:

La mayoría de las apps tenían más de una finalidad. Entre las más frecuentes se centraron la informativa (39,8%), diagnóstica (38,6%) y preventiva (28,3%).

– De las 66 (39,8%) apps que proporcionaban, además de otras finalidades, información general sobre el

Tabla 1. Características iniciales de las Apps

Características	n	Porcentaje
Plataforma		
Android	75	45,2%
iOS	59	35,5%
Android/iOS	32	19,3%
Coste		
No	146	88,0%
Si	20	12,0%
Categoría		
Medicina	84	50,6%
Salud y Bienestar (Android)	17	10,2%
Salud y forma física (iOS)	65	39,2%
Fecha de última actualización		
2009	4	2,4%
2010	7	4,2%
2011	21	12,7%
2012	19	11,4%
2013	28	16,9%
2014	87	52,4%
Desarrollado por organizaciones sanitarias		
No	72	43,4%
No especifica	13	7,8%
Si	81	48,8%

Tabla 2. Distribución de las Apps en función del tipo de cáncer

Tipo de tumor	n	Porcentaje
General sobre el cáncer	68	41,0%
Mama	39	23,5%
Piel	15	9,0%
Próstata	6	3,6%
Ginecológico	6	3,6%
Pulmón	5	3,0%
Testículo	4	2,4%
Cabeza y cuello	4	2,4%
Hematológico	3	1,8%
Renal	2	1,2%
Sistema Nervioso Central	2	1,2%
Esófago	2	1,2%
Páncreas	2	1,2%
Hepático	2	1,2%
Pediátrico	2	1,2%
Vejiga	1	0,6%
Gástrico	1	0,6%
Colorrectal	1	0,6%
Tiroides	1	0,6%

cáncer, 42 (63,6%) estaban centradas en información general sobre los antineoplásicos.

- De las apps orientadas al diagnóstico, 20 (31,3%) estaban destinadas a pacientes con cáncer de mama y 14 (21,9%) al cáncer de piel. De las destinadas a pacientes con cáncer de mama, 12 (18,8%) informaban sobre cómo realizar una exploración mamaria o recordatorios para realizarlos. Entre las apps destinadas al cáncer de piel, éstas incluían imágenes o herramientas para capturar fotos que permiten analizar las lesiones pigmentadas de la piel.
- 47 (28,3%) apps estaban orientadas, a través de la educación e información, a contribuir a la prevención del cáncer promoviendo la modificación del estilo de vida mediante el ejercicio físico, modificación de la dieta y otras medidas básicas. De éstas, 21 (44,7%) estaban destinadas al cáncer en general y únicamente 2 (4,3%) estaban destinadas al cáncer de piel.
- En cuanto al resto de finalidades, 16 (9,6%) apps actuaban como agendas que aportaban información relacionada con la gestión de pruebas, citas, organización de los tratamientos, etc. 10 (6%) estaban orientadas al registro y seguimiento de los tratamientos y efectos adversos para permitir un seguimiento estrecho de los mismos. De las otras finalidades, 9 (5,4%) apps estaban orientadas al apoyo emocional

de los pacientes, a través de vivencias personales, música, etc. Una menor proporción de apps, 8 (4,8%), eran diccionarios orientados al cáncer. Respecto al cálculo del riesgo de padecer cáncer, se encontraron 4 (2,4%) apps (mama, pulmón, próstata y cáncer general) que a través de información personalizada podían calcular el riesgo de desarrollar cáncer en un futuro.

El 48,8% de las apps habían sido desarrolladas por organizaciones sanitarias. En función del desarrollador, el 38,6% fueron fundaciones científicas, 10,8% por sociedades científicas, 10,8% por hospitales y el 7,2% por industria farmacéutica entre otros.

La prueba de Kappa de Cohen para garantizar los resultados de los datos analizados fue 1, con un grado de concordancia del 100%.

Discusión

Los Smartphone, y en concreto las apps, han supuesto un gran avance en el campo de la medicina en los últimos años, con un gran impacto en los métodos de búsqueda y acceso a la información^{7,15}. Actualmente, hay más de 40.000 mHealth apps disponibles en "app store" y su uso en la práctica clínica se está incrementando, sobre todo en aquellas apps destinadas al cuidado de la salud^{2,9}. De todas ellas, conocemos gracias a un estudio

de la consultora Institute for Healthcare Informatics (IMS health) que, sólo 16.000 tenían cierto valor para su uso en temas relacionados con la salud⁸. Las mHealth apps han sido objeto de estudio por su potencial aplicación en numerosos campos de la medicina, entre los que se encuentra el cáncer^{10,15,16}. Sin embargo, la evidencia de estudios que analicen el contenido de las apps destinadas a los pacientes con cáncer es limitada³.

El presente estudio, en el que se analizan un total de 166 apps destinadas a los pacientes con cáncer, destaca el elevado número de apps diseñadas para los pacientes con cáncer de mama, representando casi una cuarta parte del total. Por otro lado, el cáncer de próstata y pulmón representaron un 3,6% cada uno y el cáncer colorrectal un 0,6%. Sin embargo, estos datos no representan a la población real. En un informe elaborado por Globocan, los cánceres más frecuentes en España en 2012, según el número total de casos, fueron el de mama y colorrectal en mujeres, el de próstata y pulmón en hombres y el colorrectal y próstata en ambos sexos¹⁷.

En cuanto al grado de actualización de las apps, sin duda es uno de los factores que más pueden preocupar. Éstas se crean, pero en un porcentaje importante no se mantienen. En nuestro estudio hemos encontrado que solamente la mitad de las apps fueron actualizadas en el último año, mientras que en el 30% la última actualización se realizó hace más de 2 años. En una patología como el cáncer, en constante evolución, es necesaria una actualización continua. Solamente en España, en el año 2012, se autorizaron 9 tratamientos nuevos en el campo de la onco-hematología¹⁸. Asimismo, hemos encontrado apps referentes al cáncer de mama que a pesar de estar validadas por profesionales médicos, su contenido estaba obsoleto. Como ejemplo, cabe destacar que algunas de ellas no mencionan nuevas clasificaciones basadas en el receptor HER-2 ni siquiera a los receptores hormonales.

Respecto al idioma, destaca el bajo número de apps en español. Solamente el 15,1% de las apps estaban en español. Esto podría suponer un problema de acceso para los casi 500 millones de hispanohablantes del mundo¹⁹.

En el estudio se observó que la mayoría de apps estaban orientadas a incrementar el conocimiento general del cáncer. Únicamente 26 (15,7%) apps aportaban herramientas individuales de autocontrol, bien a través de agendas o de registros para realizar un seguimiento de sus efectos adversos, tratamiento, etc. Desde hace varios años las herramientas de autocontrol utilizando teléfonos móviles han demostrado ser efectivas en distintas patologías¹. Weaver *et al.* mostraron que un sistema de telemedicina a través de los registros de efectos adversos mediante un teléfono móvil y el asesoramiento sobre el manejo de la toxicidad fue útil para aumentar la seguridad de los pacientes²⁰. Una revisión bibliográfica demostró que las intervenciones a través de los teléfonos

móviles mediante recordatorios y envío de mensajes de texto pueden ayudar a mejorar los resultados en salud²¹. Gracias a la telemedicina, se ha observado una mayor implicación de los pacientes a través de una mayor asistencia a las citas con el médico y una mejor comunicación médico-paciente. También se han visto beneficios en salud, mediante cambios en el comportamiento, una mejor adherencia y mejora del control de la enfermedad^{1,9,22,23}. Sin embargo, en una revisión de Bender *et al.*, se observó que solamente un 17,2% de las apps proporcionaron herramientas para el autocuidado, prevención o detección, porcentaje muy parecido al observado en nuestro estudio(1).

Por último, nuestro estudio muestra una preocupante falta de participación de profesionales cualificados en el contenido de las apps, puesto que solamente el 48,8% habían sido desarrolladas por organizaciones sanitarias (fundaciones y sociedades científicas, universidades, administraciones sanitarias y hospitales), lo que puede suponer un riesgo para la seguridad del paciente. Únicamente la mitad de las aplicaciones se podría considerar que se sustentaban bajo una base científica. De éstas, más de una tercera parte estaban relacionadas con fundaciones científicas, y en menor proporción con hospitales y sociedades científicas. Estos resultados obtenidos fueron consistentes con la bibliografía disponible^{1,4}. Pandey *et al.*, en un análisis de las apps relacionadas con el cáncer, observaron que solamente el 55,8% de las apps proporcionaron datos validados científicamente y había una diferencia en la validez científica entre las destinadas a los profesionales sanitarios y las destinadas a los pacientes⁷. Varios estudios han alertado sobre la falta de implicación profesional y de evidencia en el desarrollo de las apps, aumentando la preocupación acerca de su contenido y pudiendo comprometer la seguridad del paciente^{1,2,15}. Wolf *et al.*, en un estudio sobre las apps para la detección de melanoma, encontraron que 3 de cada 4 apps clasifican incorrectamente el 30% de los melanomas. Estas apps, no sujetas a supervisión médica, podrían retrasar el diagnóstico del melanoma²⁴.

Todo el potencial que se presupone que pueden tener las apps en salud contrasta con la falta de participación de profesionales cualificados. Al igual que los medicamentos y productos sanitarios que tienen un marco regulatorio, las apps en salud deberían estar legisladas. La FDA, pionera en la regulación de las apps, elaboró en 2013 una guía con recomendaciones para garantizar la calidad de las mismas²⁵. En contraste, en España no existe un marco que regule el contenido de esas apps. Sin embargo, la normativa europea 93/42/CEE relativa a los productos sanitarios establece que los programas informáticos destinados por su fabricante a finalidades específicas de diagnóstico y/o terapia y que intervengan en su buen funcionamiento, destinado por el fabricante a ser utilizado en seres humanos con fines de diagnóstico, prevención, control, tratamiento o

alivio de una enfermedad, se consideran un producto sanitario²⁶. Por tanto, según esta directiva, una app que cumpla con estas condiciones, se podría considerar un producto sanitario tipo I. En ese caso, el marcado CE lo tendrían que declarar los propios fabricantes sin intervención de un organismo notificado. La Comisión Europea elaboró la guía MEDDEV 2.1/6, que mediante un algoritmo ayuda a los desarrolladores a determinar si las apps deben aplicar dicha directiva²⁷. Por todo lo anterior, una app merecería la consideración de producto sanitario si a través de algoritmos se procesase información clínica.

A pesar de que en España no exista como tal un marco regulatorio, se han llevado a cabo iniciativas similares en regiones como Andalucía y Cataluña. Además, algunas entidades certificadoras otorgan sellos de calidad, como es el caso del NHS británico (National Health Service)²⁸ y el de Calidad App Salud de la Agencia de Calidad Sanitaria de Andalucía²⁹. Para que una app sea considerada como segura y de calidad, según la Agencia de Calidad Sanitaria de Andalucía debe seguir una serie de recomendaciones centradas en los siguientes aspectos: diseño y pertinencia, calidad y seguridad de la información, prestación de los servicios y confidencialidad y privacidad, todos ellos desarrollados a través de 31 requisitos²⁹. En nuestro estudio hemos encontrado que solamente 1 de las apps analizadas tiene este sello de calidad. No obstante, a pesar de todas estas iniciativas, actualmente no existe una reglamentación nacional oficial para acreditar las apps, lo que puede crear cierta confusión entre los destinatarios.

Al ser nuestro estudio observacional, para garantizar la fiabilidad de los datos analizados, hemos realizado un análisis Kappa de Cohen. Este análisis ha obtenido un 100% de fiabilidad entre las observaciones de los 2 investigadores independientes, proporcionando robustez a nuestros resultados, los cuales concuerdan en gran medida con las revisiones publicadas³⁰.

Entre las limitaciones del presente trabajo podemos resaltar la fuente de búsqueda. Para el estudio analizamos las apps disponibles en App Store y en Google Play, plataformas que representan aproximadamente el 85% de la cuota total de mercado². Sin embargo, existen otras plataformas como Windows Phone o Blackberry que pueden tener otras apps para los pacientes con cáncer. Asimismo, el carácter transversal del estudio refleja el momento actual, por lo que esta información puede evolucionar con el tiempo.

Son muchos los beneficios que se esperan de estas apps pero es por ello por lo que tenemos que tener un especial cuidado en su diseño. Para evitar que estas herramientas se conviertan en un problema de seguridad en lugar de en una ayuda para el paciente con cáncer, es necesaria su regulación. Nos encontramos por tanto en un momento de efervescencia tecnológica, que si sabemos aprovechar puede suponer un enorme be-

neficio en el paciente. El número de aplicaciones móviles orientadas al paciente cáncer se ha duplicado en el último año. El objetivo de estas apps es promover un cambio de comportamiento en los pacientes, controlar y conocer sus síntomas, favorecer un diagnóstico precoz y servir como fuente de información en estas patologías. Sin embargo, tal y como se describe en este estudio, se ha detectado un importante número de aplicaciones que no han sido desarrolladas por profesionales cualificados, así como una falta de actualización de los datos que puede desencadenar en un gran problema de seguridad. Por lo tanto, una vez se establezca una regulación específica sobre las apps en salud estaremos más cerca de la prescripción individualizada de estas apps a los pacientes como parte del tratamiento.

Agradecimientos

El artículo ha sido financiado por el Instituto de Salud Carlos III con Cofinanciación de los Fondos Europeos. Código de Proyecto: PI13/O2056.

Bibliografía

1. Bender JL, Yue RYK, To MJ, Deacken L, Jadad AR. A Lot of Action, But Not in the Right Direction: Systematic Review and Content Analysis of Smartphone Applications for the Prevention, Detection, and Management of Cancer. *J Med Internet Res*. 2013 Dec 23;15(12):e287.
2. Cantudo Cuenca MR, Cantudo Cuenca MD, Morillo Verdugo R. Availability and medical professional involvement in mobile healthcare applications related to pathophysiology and pharmacotherapy of HIV/AIDS. *Eur J Hosp Pharm*. 2013 Dec 1;20(6):356–61.
3. Mirkovic J, Kaufman DR, Ruland CM. Supporting Cancer Patients in Illness Management: Usability Evaluation of a Mobile App. *JMIR MHealth UHealth*. 2014 Aug 13;2(3):e33.
4. Boulos M, Wheeler S, Tavares C, Jones R. How smartphones are changing the face of mobile and participatory healthcare: an overview, with example from eCAALYX. *Biomed Eng OnLine*. 2011;10(1):24.
5. Mosa AS, Yoo I, Sheets L. A Systematic Review of Healthcare Applications for Smartphones. *BMC Med Inform Decis Mak*. 2012;12(1):67.
6. XLII Oleada del Panel Hogares "Las TIC en los hogares españoles" (4T/2013) [consultado 08 Dic 2014]. Disponible en: http://www.ontsi.red.es/ontsi/sites/default/files/xlii_oleada_las_tic_en_los_hogares_espanoles_4t_2013.pdf
7. Pandey A, Hasan S, Dubey D, Sarangi S. Smartphone Apps as a Source of Cancer Information: Changing Trends in Health Information-Seeking Behavior. *J Cancer Educ*. 2013 Mar;28(1):138–42.
8. IMS Institute for Healthcare Informatics. Patient Apps for Improved Healthcare from Novelty to Mainstream [consultado 08 Dic 2014]. Disponible en: www.imshealth.com
9. Van Velsen L, Beaujean DJ, van Gemert-Pijnen JE. Why mobile health app overload drives us crazy, and how to restore the sanity. *BMC Med Inform Decis Mak*. 2013;13(1):23.
10. San Mauro Martín I. Aplicaciones Móviles En Nutrición, Dietética Y Hábitos Saludables: *Nutr Hosp*. 2014 Jul 1;(1):15–24.
11. Las Cifras del Cáncer en España 2014 [consultado 08 Dic 2014]. Disponible en: http://www.seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Las_cifras_del_cancer_2014.pdf
12. Institute for Safe Medications Practices. ISMP's list of high-alert medications. Huntingdon Valley (PA): ISMP; 2007.

13. Rozati H, Shah SP, Shah N. Smartphone Applications for the Clinical Oncologist in UK Practice. *J Cancer Educ.* 2014;
14. Tomlinson M, Rotheram-Borus MJ, Swartz L, Tsai AC. Scaling Up mHealth: Where Is the Evidence? *PLoS Med.* 2013 Feb 12;10(2):e1001382.
15. Cantudo-Cuenca MR, Robustillo-Cortés MA, Cantudo-Cuenca MD, Morillo-Verdugo R. A better regulation is required in viral hepatitis smartphone applications. *Farm Hosp.* 2014 Apr;38(2):112–7.
16. Robson Y, Blackford S, Roberts D. Caution in melanoma risk analysis with smartphone application technology: Correspondence. *Br J Dermatol.* 2012 Sep;167(3):703–4.
17. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray, F. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC.
18. AEMPS. Ficha de los medicamentos autorizados por la aemps en el año 2012 [consultado 21 Dic 2014]. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/informa/boletinMensual/2012/docs/ficha-nuevos-medicamentos-autorizados-AEMPS-2012.pdf>
19. El español: una lengua viva. Informe 2014. Instituto Cervantes [consultado 09 Ene 2015]. Disponible en: <http://eldiae.es/wp-content/uploads/2014/07/El-espa%C3%B1ol-lengua-viva-2014.pdf>
20. Weaver A, Young AM, Rowntree J, Townsend N, Pearson S, Smith J, *et al.* Application of mobile phone technology for managing chemotherapy-associated side-effects. *Ann Oncol.* 2007 Nov;18(11):1887–92.
21. De Jongh T, Gurol-Urganci I, Vodopivec-Jamsek V, Car J, Atun R. Mobile phone messaging telemedicine for facilitating self management of long-term illnesses. *Cochrane Database of Syst Rev* 2012 Dec 12.
22. Mira JJ, Navarro I, Botella F, Borrás F, Nuño-Solinís R, Orozco D, *et al.* A Spanish Pillbox App for Elderly Patients Taking Multiple Medications: Randomized Controlled Trial. *J Med Internet Res.* 2014 Apr 4;16(4):e99.
23. Klasnja P, Hartzler A, Powell C, Pratt W. Supporting cancer patients' unanchored health information management with mobile technology. *AMIA Annu Symp Proc.* 2011;2011:732–41.
24. Wolf JA, Moreau JF, Akilov O, Patton T, English JC, Ho J, *et al.* Diagnostic Inaccuracy of Smartphone Applications for Melanoma Detection. *JAMA Dermatol.* 2013 Apr 1;149(4):422.
25. U.S. Food and Drug Administration. Mobile medical applications: guidance for industry and food and drug administration staff. [consultado 09 Ene 2015]. Disponible en: <http://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/UCM263366.pdf>
26. Directiva 93/42/CEE del Consejo de 14 de junio de 1993 relativa a los productos sanitarios [consultado 09 Ene 2015]. Disponible en: <http://www.tecnologias-sanitarias.com/MD/93-42-EEC-esp.pdf>
27. Guidelines on the qualification and classification of stand alone software used in healthcare within the regulatory framework of medical devices. MEDDEV 2.1/6 [consultado 09 Ene 2015]. Disponible en: http://ec.europa.eu/health/medical-devices/files/meddev2_1_6_ol_en.pdf
28. NHS choices Health Apps Library [consultado 09 Ene 2015]. Disponible en. Available from: <http://apps.nhs.uk/>
29. Estrategia de calidad y seguridad en aplicaciones móviles de salud. [consultado 11 Ene 2015]. Disponible en. Available from: <http://www.calidadappsalud.com/>
30. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics.* 1977 Mar;33(1):159–74.

Cómo citar este artículo/How to cite this article:

- Gómez-Álvarez S, Porta-Oltra B, Hernández-Griso M, Pérez-Labaña F,
- Climente-Martí M. Evaluación de dos sistemas cerrados en el proceso
- de elaboración de quimioterapia parenteral. Farm Hosp. 2016;40(1):36-43.



ORIGINALES

Evaluación de dos sistemas cerrados en el proceso de elaboración de quimioterapia parenteral

Sandra Gómez-Álvarez, Begoña Porta-Oltra, Marta Hernández-Griso, Francisca Pérez-Labaña y Mónica Climente-Martí

Sevicio de Farmacia Hospital Universitario Doctor Peset, Valencia. España.

Resumen

Objetivo: evaluar el impacto del uso de dos sistemas cerrados sobre el proceso de preparación de quimioterapia parenteral, con respecto al sistema estándar, en términos de contaminación local y ambiental, y tiempos de preparación.

Método: estudio observacional prospectivo. Se compararon dos proveedores distintos de sistemas cerrados, Icu Medical® y Care Fusion®, frente al sistema estándar de preparación de quimioterapia parenteral. Quince enfermeros del Servicio de Farmacia elaboraron cada uno de ellos 5 preparaciones, una siguiendo el procedimiento estándar y cuatro usando los sistemas cerrados. Para evaluar la aparición de contaminación se elaboró una solución de fluoresceína al 0,5%. Se evaluaron dos tipos de contaminación: local (en tres puntos: sistema acoplado a vial, jeringa y envase final) y ambiental (guantes y mesa de trabajo), obteniéndose el porcentaje de preparaciones contaminadas en cada uno de ellos. Se registró el tiempo empleado por cada enfermero en cada una de las preparaciones. **Resultados:** se elaboraron 75 preparaciones. Se produjo una reducción global de la contaminación local para los SC Icu Medical® y Care Fusion® del 24% y 74%, respectivamente. En el sistema cerrado Care Fusion® la contaminación local fue significativamente menor que en el sistema estándar en vial, jeringa y envase final; mientras que en el sistema cerrado Icu Medical® solo fue significativamente menor en la conexión al vial. Se produjo un incremento significativo del tiempo de preparación con la utilización de sistemas cerrados de los entre 23,4 y 30,5 segundos.

Conclusiones: ambos sistemas cerrados han mostrado un beneficio con respecto a la utilización del sistema estándar. Sin embargo, se han visto incrementados significativamente los tiempos de preparación con ambos sistemas.

PALABRAS CLAVE

Fármaco citostáticos; Exposición ocupacional; Sistema cerrado de transferencia de fármacos

Evaluation of two closed-system drug transfer device in the antineoplastic drug elaboration process

Abstract

Objective: to assess the impact of two closed-system drug transfer device on the local and environmental contamination and preparation times in the process of preparation of parenteral chemotherapy compared to the standard system.

Method: prospective observational study. Two different closed-systems providers, Care Fusion® and Icu Medical®, were compared to standard preparation. 15 nurses of Pharmacy Department prepared 5 preparations each one, one with the standard procedure and four using closed-systems. To evaluate the contamination, a fluorescein solution 0.5% was prepared. Two kind of contamination were evaluated, local (three points connection: closed-system connect vial, syringe and final infusion bags) and environmental (gloves and countertop). Percentage of contaminated preparations was obtained in each one. Time taken by each nurse in each preparation was recorded.

Results: 75 preparations were prepared. Local contamination was reduced 21% and 75% in closed-system Icu Medical® and Care Fusion® respectively. Care Fusion® closed system, local contamination was significantly lower than the standard system to the vial, syringe and final package, while Icu Medical® closed-systems only was significantly lower in the connection to the vial. Time of preparation was increased significantly with the use of closed-system between 23.4 and 30.5 seconds.

Conclusions: both closed-systems drug transfer device have shown an improvement in contamination than the use of the standard system. However, preparation time has been significantly increased with the use of both systems.

KEYWORDS

Cytostatic drug; Occupational exposure; Closed system drug transfer device

Farm Hosp. 2016;40(1):36-43

Farm Hosp. 2016;40(1):36-43

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: gom.sandra@gmail.com (Sandra Gómez Álvarez).

Aportación a la literatura científica

La mayoría de los estudios realizados hasta el momento, han evaluado y demostrado la efectividad del uso del sistema cerrado PhaSeal® en la preparación de fármacos citostáticos. En este contexto, el objetivo de este estudio es evaluar el impacto del uso de dos sistemas cerrados, Care Fusion® e Icu Medical®, sobre el proceso de preparación de quimioterapia parenteral, con respecto al sistema estándar de transferencia, en términos de contaminación local y ambiental, así como su impacto en los tiempos de preparación en una unidad centralizada de preparación de quimioterapia.

El uso de estos sistemas cerrados ha conseguido reducir la contaminación local, lo que conlleva una disminución de la exposición de los trabajadores a los fármacos citostáticos durante su manipulación y por tanto una mayor seguridad del proceso de elaboración.

Introducción

Los citostáticos son sustancias citotóxicas que se utilizan para causar un daño celular mediante la alteración del metabolismo o el bloqueo de la división y reproducción celular, inhibiendo así el crecimiento de las células. Este efecto no es selectivo de las células cancerosas, sino que afecta a todas las células del organismo, pudiendo provocar efectos mutagénicos, carcinogénicos, teratogénicos y/o tóxicos para la reproducción¹⁻³.

Los riesgos del manejo de fármacos citostáticos para la salud del personal sanitario involucrado en su preparación y administración fueron reconocidos por primera vez en el año 1970. Desde entonces, no se han obtenido datos indicativos del nivel a partir del cual es significativa la exposición crónica a estos fármacos, ya que éste personal no está expuesto a una exposición puntual sino a múltiples exposiciones a lo largo del tiempo. Tampoco se ha podido establecer de forma clara los efectos tóxicos a largo plazo de la exposición a estos fármacos, pero diversos estudios han demostrado la presencia de fármacos citostáticos, como ciclofosfamida, en la orina o sangre del personal sanitario involucrado en el proceso de elaboración o administración de este tipo de medicación⁴⁻⁶, casos de abortos o nacimientos con anormalidades⁷⁻⁸, y de aumento del riesgo de cáncer (1,4 – 986 casos adicionales por cada millón de trabajadores expuestos) en el personal sanitario expuesto⁹⁻¹⁰.

En consecuencia, la exposición de los profesionales sanitarios durante el manejo de estos fármacos ha ido limitándose en las últimas décadas con la introducción de nuevas medidas de seguridad. En 1980, es incorporado al proceso de preparación el uso de cabinas de seguridad biológica (CSB) y equipos de protección individual¹¹. Aunque la exposición fue reducida tras la implementación de estas medidas, estudios posteriores seguían mostrando contaminación fuera de la CSB, en

el suelo, mesa de trabajo y aire^{4,12}. Debido al potencial riesgo de los antineoplásicos, el creciente uso de estos, y la continua presencia de contaminación el National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH) publicó una alerta¹³, que fue apoyada por la American Society of Health-System Pharmacists (ASHP) con la actualización de sus guías sobre manejo de citostáticos¹⁴. Ambas instituciones consideraban dentro de sus recomendaciones el uso de sistemas cerrados (SC) de transferencia para la elaboración y administración de citostáticos. Éstos, son definidos por el NIOSH, como dispositivos que no intercambian aire no filtrado o contaminantes con el entorno adyacente¹³.

Otros organismos también se han pronunciado en cuanto a las recomendaciones de uso de estas nuevas técnicas. Así la International Society of Oncology Pharmacy Practitioners (ISOPP) en 2007, recomienda además de la presencia de una unidad centralizada de preparación, con una sala de acondicionamiento semilimpia, una sala de paso y una sala limpia provista de CSB, el uso de dispositivos de transferencia de fármacos durante la preparación y la administración de fármacos citotóxicos que deben ser herméticos y estancos¹⁵. También se une a esta recomendación la Farmacopea de Estados Unidos en la vigente edición USP 797¹⁶ y en su proyecto USP 800¹⁷. Asimismo, la Directiva 2004/37/EC del parlamento europeo y del consejo establece 4 niveles para la manipulación segura y protección del trabajador a la exposición a carcinógenos, donde los sistemas cerrados se consideran en un nivel 2 de seguridad (Aislamiento del riesgo o control de la fuente), jerárquicamente en una categoría superior a los Controles de ingeniería/ventilación y controles administrativos/medidas organizativas (nivel 3) y a los Equipos de protección personal (nivel 4)¹⁸.

En España, el Instituto Nacional de Seguridad e Higiene establecía en la nota técnica de prevención 740 el uso de estos sistemas únicamente para la administración¹⁹. No ha sido hasta el año 2014 cuando la guía de buenas prácticas para trabajadores profesionalmente expuestos a agentes citostáticos, publicada por el Instituto de Salud Carlos III, el Ministerio de Economía y Competitividad y la Escuela Nacional de Medicina del Trabajo, ha incorporado como recomendación el uso de estos sistemas no solo en la administración sino también en la preparación de medicamentos citostáticos²⁰.

La implementación de estos sistemas ha resultado en una disminución de la contaminación tanto ambiental como en las superficies de trabajo, y por tanto, una disminución de la exposición a fármacos citostáticos por parte de los profesionales sanitarios²¹⁻²⁴. Un reciente estudio realizado en 22 hospitales de EE UU muestra la presencia de ciclofosfamida, ifosfamida y 5-fluorouracilo, en diferentes superficies de la CSB, mostrando que la contaminación superficial había sido reducida de forma significativa tras la implementación de los sistemas cerrados²¹.

La mayoría de los estudios realizados hasta el momento, han evaluado y demostrado la efectividad del uso del sistema cerrado PhaSeal® en la preparación de fármacos citostáticos^{21,25-27}. En este contexto, el objetivo de este estudio es evaluar el impacto del uso de dos sistemas cerrados, Care Fusion® e Icu Medical®, sobre el proceso de preparación de quimioterapia parenteral, con respecto al sistema estándar de transferencia, en términos de contaminación local y ambiental, así como su impacto en los tiempos de preparación en una unidad centralizada de preparación de quimioterapia.

Material y métodos

Estudio observacional prospectivo realizado en un hospital que dispone de una unidad centralizada de preparación de quimioterapia parenteral en el Servicio de Farmacia, que en el año 2013 realizó un total de 17028 preparaciones de antineoplásicos. El servicio de Farmacia dispone de una antesala destinada al almacenamiento y acondicionamiento del material, una sala de paso y dos salas consideradas limpias donde se ubican las dos CSB de clase II para la elaboración de la quimioterapia que cumplen con el RD 485/1997²⁸. Los enfermeros preparan todas las mezclas parenterales de quimioterapia en las CSB, aplicando una adecuada técnica aséptica y siguiendo las recomendaciones para la protección y el manejo seguro de citostáticos^{18,20}, bajo la supervisión y validación final de los farmacéuticos de la unidad.

En el estudio se compararon dos proveedores distintos de sistemas cerrados, Icu Medical® y Care Fusion®, frente al sistema estándar de preparación de quimioterapia parenteral. El sistema estándar es un sistema abierto

compuesto por jeringas, y filtros Mini-Spyke®. Los filtros Mini-Spyke® son filtros de venteo de membrana hidrófoba (diámetro medio de poro de 0,22 mcm) para evitar la sobrepresión en el interior del vial y por tanto la formación de aerosoles. Los sistemas cerrados, Care Fusion® e Icu Medical®, estaban compuestos:

1. Adaptador para la jeringa.
2. Punzón para el vial, con adaptador (SCPA) el cual queda anclado al vial o universal (SCPU) que a diferencia del anterior únicamente queda fijado al vial sin una sujeción externa a éste.
3. Punzón para el envase final, con alargadera en el sistema cerrado Care Fusion®, y sin alargadera en el sistema cerrado Icu Medical®.

Tanto en el sistema estándar como en el sistema cerrado se utilizó como envase final un Vialflex® 50 ml glucosa 5%.

15 enfermeros del Servicio de Farmacia fueron invitados a participar en el estudio. Cada uno de ellos elaboró un total de 5 preparaciones consecutivas, una preparación siguiendo el procedimiento estándar establecido en el hospital y cuatro preparaciones usando los sistemas cerrados Care Fusion® e Icu Medical® (dos con cada SC: una con el punzón universal y otra con el punzón adaptador) como se muestra en la figura 1. Todos los enfermeros fueron instruidos para realizar los mismos movimientos y usar la misma técnica, y así minimizar las diferencias entre ellos.

Para evaluar la aparición de contaminación durante el proceso de preparación se elaboró una solución de fluoresceína al 0,5% a partir de viales de fluoresceína al 10%, que se introdujo una vez preparada en el interior de viales vacíos. La fluoresceína es una sustancia inocua

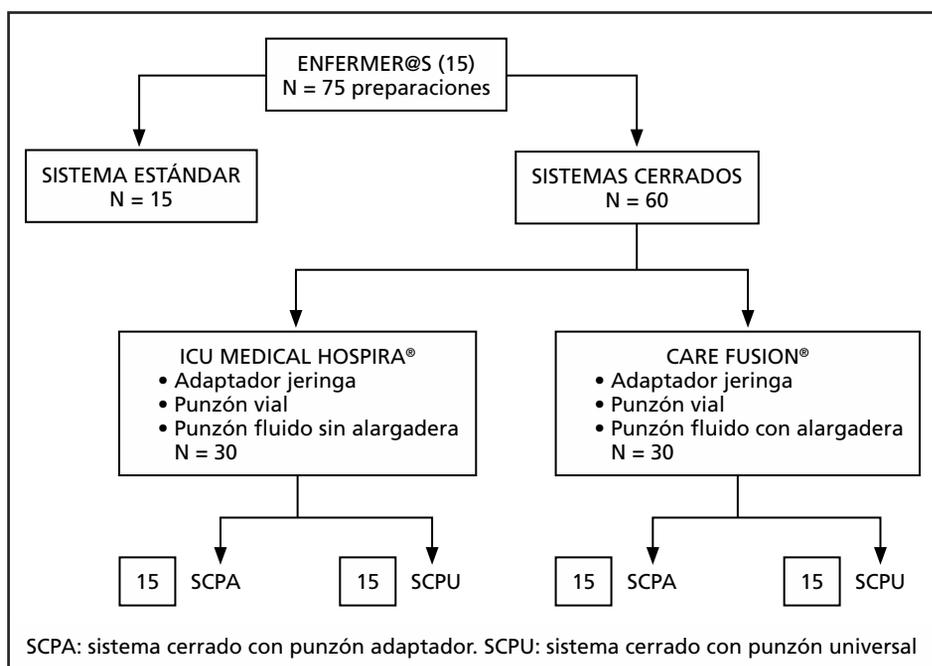


Figura 1. Algoritmo del procedimiento de preparación.

para el manipulador, que emite fluorescencia cuando es expuesta a la luz UV (365 nm). Esta propiedad permite evidenciar la formación de gotas, y por tanto, es de gran utilidad para detectar la presencia de contaminación²⁵. Una vez elaborados los viales con fluoresceína al 0,5% se determinó la estanqueidad mediante la simulación del proceso de preparación. Un farmacéutico se encargó de supervisar el procedimiento y comprobar la presencia o ausencia de contaminación mediante el uso de luz UV en diferentes puntos de la preparación. Antes de cada pre-

paración se realizó un blanco para comprobar la ausencia de contaminación en el material y superficie de trabajo. El procedimiento llevado a cabo se muestra en la figura 2.

Se evaluó la presencia de dos tipos de contaminación:

1. Ambiental, a través de la presencia de fluoresceína en guantes y mesa de trabajo.
2. Local, a través de la presencia de fluoresceína en el vial, jeringa y preparación final. Se determinó la presencia de contaminación en las conexiones entre los

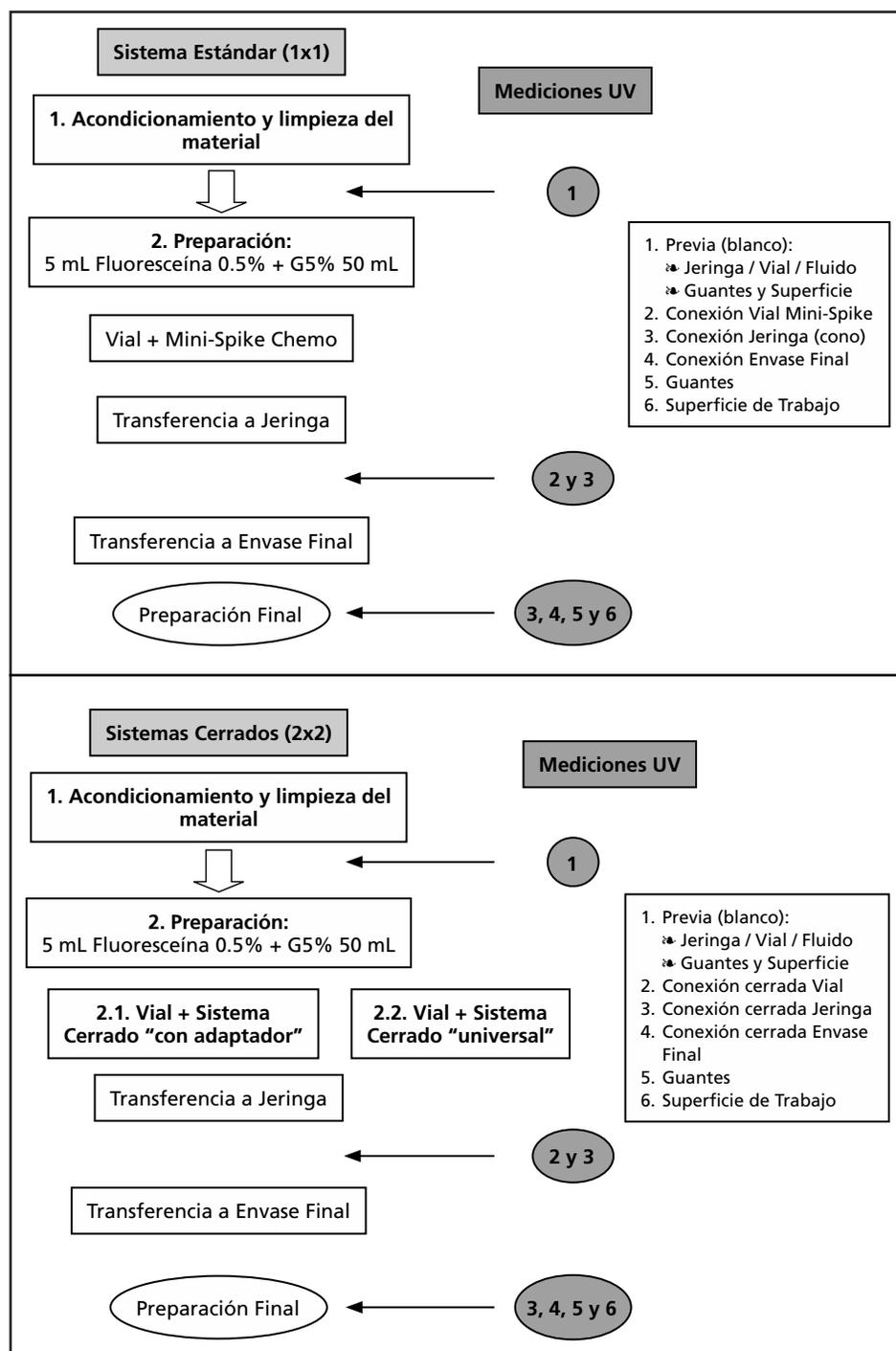


Figura 2. Procedimiento para la evaluación de sistemas de preparación de quimioterapia.

diferentes componentes del sistema, y en el exterior de los mismos.

Se obtuvo el porcentaje de preparaciones con contaminación local y ambiental, de forma global y en cada uno de los puntos, para el sistema estándar y los dos sistemas cerrados evaluados. Asimismo, se calculó el porcentaje de reducción de la contaminación para cada uno de los sistemas cerrados con respecto al sistema estándar, a partir del número de contaminaciones globales en cada sistema. (Dividiendo el número de contaminaciones globales en cada uno de los 4 sistemas cerrados entre el número de contaminaciones globales del sistema estándar).

Por último, el farmacéutico registró el tiempo empleado por cada enfermera en cada una de las preparaciones, para determinar el impacto de la incorporación de los sistemas cerrados en la duración de la elaboración de quimioterapia.

Análisis estadístico

Los resultados obtenidos se presentan de forma descriptiva, como frecuencias para las variables categóricas (presencia o ausencia de contaminación) y, con sus respectivas medidas de tendencia central y dispersión para las variables cuantitativas (tiempos de preparación). Se realizó un análisis comparativo entre los diferentes SC con respecto al estándar para cada tipo de contaminación, ambiental y local, diferenciando en el caso de la contaminación local entre vial, jeringa y envase final y del tiempo de preparación. Se comparó la presencia de contaminación en el punzón con adaptador y universal en ambos SC. Para las variables respuesta cuantitativas se utilizó la prueba T-test de Student y para las variables respuesta categóricas el test de Chi-cuadrado. Se aplicó un valor $\alpha=5\%$ ($p<0,05$) para contrastar posibles diferencias entre variables.

Resultados

Se elaboraron un total de 75 preparaciones. Ninguna preparación presentó contaminación ambiental, ni con el sistema estándar ni con los sistemas cerrados.

La tabla 1 muestra la frecuencia con la que se presentó la contaminación local en el vial, jeringa y envase final para cada uno de los cinco sistemas estudiados. Se produjo una reducción global significativa de la contaminación local para el SCPU de Icu Medical® del 24% ($p=0,001$) y para los SCPA y SCPU de Care Fusion® del 74% ($p<0,0001$). La reducción global de la contaminación para el SCPA de Icu Medical® fue del 7%, no siendo significativa ($p>0,05$). Con relación a la utilización del punzón con adaptador o universal para el vial, no se encontraron diferencias significativas entre ambos tipos de anclaje en ninguno de los dos sistemas cerrados. En el caso del sistema cerrado Care Fusion® la contaminación local fue significativamente menor que en el sistema estándar tanto para el vial ($p<0,0001$), como para la jeringa ($p=0,001$) y el envase final ($p<0,0001$), dato no hallado en el sistema cerrado Icu Medical® donde sólo se obtuvo una reducción significativa de la contaminación en la conexión al vial ($p=0,006$ y $p=0,003$ en el SCPA y SCPU respectivamente).

En cuanto a los tiempos de preparación como se observa en la tabla 2, cuando la preparación se realizó utilizando los sistemas cerrados se produjo un incremento significativo del tiempo de preparación con respecto al tiempo empleado en la preparación estándar. Se emplearon un mínimo de 21,87 (DE: 5,24) segundos más cuando se utilizó el SCPU Icu Medical® y de 24,13 (DE: 5,11) segundos más en el caso del SCPU Care Fusion®, no siendo significativas las diferencias de tiempo entre ambos sistemas cerrados ($p>0,05$).

Discusión

A lo largo del tiempo se han ido incorporando diversas medidas para reducir el potencial riesgo de la preparación y administración de fármacos citostáticos para el personal sanitario, como son el uso de CSB, equipos de protección personal y recientemente, el uso de sistemas cerrados.

Nuestro estudio muestra la efectividad del uso de los sistemas cerrados en términos de reducción de la contaminación local en comparación con el sistema de preparación estándar con filtro de venteo y jeringa. Se obtuvieron reducciones en la contaminación de hasta el

Tabla 1. Contaminación local

	Sistema estándar	Icu Medical® SCPA	Icu Medical® SCPU	Care Fusion® SCPA	Care Fusion® SCPU
Vial	100%(15/15)	60%(9/15)	53%(8/15)	20%(3/15)	13%(2/15)
Jeringa	100%(15/15)	100%(15/15)	93%(14/15)	47%(7/15)	47%(7/15)
Envase final	80%(12/15)	80%(12/15)	67%(10/15)	7%(1/15)	13%(2/15)
Total	93%(42/45)	80%(36/45)	71%(32/45)	24%(11/45)	24%(11/45)

SCPA: sistema cerrado con punzón adaptador SCPU: sistema cerrado con punzón universal.

Tabla 2. Incrementos en los tiempos de preparación (segundos) en los sistemas cerrados con respecto al sistema estándar

Sistema estándar	Icu Medical®		Care Fusion®	
	SCPA	SCPU	SCPA	SCPU
	24,87 (DE:5,72)	21,87 (DE:5,24)	36,80 (DE:6,54)	24,13 (DS:5,11)

SCPA: sistema cerrado con punzón adaptador. SCPU: sistema cerrado con punzón universal.

74% cuando se empleó el sistema cerrado en el proceso de preparación, lo que muestra el beneficio adicional del uso de estos sistemas para disminuir la exposición de los trabajadores a los fármacos citostáticos durante su manipulación.

Estos resultados confirman los resultados obtenidos en estudios previos en los que se utilizaba como sistema cerrado, el sistema PhaSeal®^{21,25-27}. Aunque es difícil hacer una comparación por la diferente metodología llevada a cabo en cada uno de ellos, se ha comparado los resultados obtenidos en el presente estudio con los de Favier y cols. Estos autores utilizaron una solución de fluoresceína para simular el proceso de preparación y detectar la presencia de contaminación, metodología también llevada a cabo en nuestro estudio²⁵. Es importante resaltar como se define en el estudio de Favier y cols la contaminación ambiental para evitar errores en la interpretación de los datos. La contaminación ambiental se describe como la suma de contaminación en los puntos de conexión y la presencia de derrames, a diferencia de nuestro estudio donde la contaminación ambiental implica tan solo la presencia de contaminación en guantes y mesa de trabajo, entendido como derrames y salpicaduras, pero no en los puntos de conexión. En nuestro estudio, en estos casos se ha consensuado que esta medición representa principalmente una contaminación local.

En nuestro estudio ninguna preparación presentó contaminación ambiental (guantes y mesa de trabajo), ni cuando se empleó el sistema estándar, por lo que la reducción de este tipo de contaminación fue nula. Esto puede ser explicado por la formación recibida en técnica aséptica de preparaciones parenterales y el grado de experiencia del personal de enfermería de nuestro Servicio de Farmacia, el cual lleva años trabajando y llevando a cabo la elaboración de fármacos citostáticos, lo que hace que la contaminación ambiental esperada sobre todo con el uso del sistema estándar no esté presente y no suponga una mejora en este punto. Entre las posibles fuentes de contaminación ambiental podemos citar los derrames, la contaminación externa y los errores del operador, en nuestro caso la experiencia de los trabajadores hace que el error del operador no sea un factor a añadir en la incidencia de derrames y por tanto de contaminación ambiental. En el estudio de Favier y cols., se obtuvieron reducciones de la contaminación ambiental del 93%²⁵.

En cuanto a la contaminación local, descrita como la presencia de fluoresceína en los puntos de conexión del vial, jeringa y envase final, se produjo una reducción significativa para ambos tipos de sistemas cerrados, al igual que en el estudio de Favier y cols, donde la contaminación en el sistema cerrado Phaseal® fue del 0% con una reducción de la contaminación del 100% comparado con el sistema estándar²⁵. En nuestro caso al analizar la presencia de contaminación en los diferentes puntos de conexión se pudo observar como en el caso del sistema cerrado Icu Medical® sólo eran significativas las diferencias para el punto de conexión del vial, independientemente del punzón utilizado. Sin embargo, en el sistema cerrado Care Fusión® estas reducciones fueron halladas en los 3 puntos de conexión, observándose por tanto una disminución de la contaminación local del 74%.

Es importante destacar que el punto donde se producen con mayor frecuencia las fugas independientemente del sistema cerrado empleado es en el adaptador de la jeringa. En este punto la frecuencia de aparición de la contaminación fue del 100% y 93% para el sistema cerrado Icu Medical® en el punzón adaptador y punzón universal respectivamente y del 47% para el sistema cerrado Care Fusion® con ambos punzones. Estos datos sugieren hasta un 40% más de fugas cuando se compara con los otros dos puntos de conexión (vial y envase final), por lo que durante la elaboración de citostáticos se deberá prestar una especial atención en este punto para minimizar el riesgo de contaminación y exposición.

El objetivo secundario de nuestro estudio fue analizar el impacto del uso de los sistemas cerrados en la duración de la preparación. Se produjo un incremento significativo en los tiempos de preparación cuando se emplearon los sistemas cerrados para simular el proceso de preparación. Este aumento significativo también fue observado en el estudio de Favier y cols, donde fueron necesarios una media de 33 segundos más para la preparación cuando el envase final eran jeringas y 38 segundos más cuando eran bolsas²⁵. El incremento de los tiempos de preparación puede ser explicado por la falta de experiencia del personal en la utilización de estos sistemas, los enfermeros han desarrollado aptitudes en la elaboración de citostáticos mediante el sistema estándar pero en lo que respecta al sistema cerrado muchos de ellos nunca antes habían utilizado este sistema para la

preparación de mezclas, a pesar de haber recibido todas las instrucciones de cómo proceder. Es por ello, que estos tiempos de preparación esperan verse reducidos con la práctica y adquisición de experiencia.

Las principales limitaciones de este trabajo se centran en que la presencia de contaminación ambiental y local fue medida de forma cualitativa a través de la detección de fluorescencia, siendo realizada esta medición por un único farmacéutico, lo que reduce la variabilidad interindividual presente si hubiera sido medida por varios operadores pero a su vez, incrementa la probabilidad de aparición del error sistemático. Además cada enfermero elaboro únicamente una preparación con cada tipo de sistema, lo que conlleva una ausencia de reproducibilidad y repetitividad de las mediciones. Por último, destacar que solamente se midió el impacto del uso de sistemas cerrados en el proceso de preparación, siendo necesario también evaluar su impacto en el proceso de administración.

Conclusión

En nuestro estudio, el uso de sistemas cerrados ha conseguido reducir la contaminación local entre un 24 y 74%, lo que conlleva una disminución del potencial riesgo de exposición de los trabajadores a los fármacos citostáticos durante su manipulación y por tanto una mayor seguridad del proceso de elaboración. Ambos sistemas cerrados han mostrado un beneficio con respecto a la utilización del sistema estándar con filtro de venteo y jeringa, ICU Medical® presentó menor contaminación en uno de los tres puntos de conexión evaluados (vial) mientras que el sistema cerrado Care Fusion® en los tres (vial, jeringa y envase final). En lo que respecta a los tiempos de preparación se ha producido un incremento significativo, el cual espera verse reducido con la práctica y la adquisición de experiencia por parte del personal.

Reconocimiento

Aceptado como póster en el 59 congreso nacional SEFH. Localizador: zgy8835509.

Bibliografía

1. Valanis BG, Vollmer WM, Labuhn KT, Glass AG. Acute symptoms associated with antineoplastic drug handling among nurses. *Cancer Nurs.* 1993;16(4):288-95.
2. Valanis BG, Vollmer WM, Labuhn KT, Glass AG. Association of antineoplastic drug handling with acute adverse effects in pharmacy personnel. *Am J Hosp Pharm.* 1993;50(3):455-62.
3. Hemminki K, Kyyrönen P, Lindbohm ML. Spontaneous abortions and malformations in the offspring of nurses exposed to anaesthetic gases, cytostatic drugs and other potential hazards in hospital, based on registered information of outcome. *J Epidemiol Community Health.* 1985;39(2):141-7.
4. Sessink PJ, Boer KA, Scheefhals AP, Anzion RB, Bos RP. Occupational exposure to antineoplastic agents at several departments in a hospital. Environmental contamination and excretion of cyclophosphamide and ifosfamide in urine of exposed workers. *Int Arch Occup Environ Health.* 1992;64(2):105-12.
5. Pethran A, Schierl R, Hauff K, Grimm CH, Boos KS, Nowak D. Uptake of antineoplastic agents in pharmacy and hospital personnel. Part I: Monitoring of urinary concentrations. *Int Arch Occup Environ Health.* 2003;76(1):11-16.
6. Minoia C, Turci R, Sottani C, Schiavi A, Perbellini L, Angeleri S et al. Application of high performance liquid chromatography/tandem mass spectrometry in the environmental and biological monitoring of health care personnel occupationally exposed to cyclophosphamide and ifosfamide. *Rapid Commun Mass Spectrom.* 1998;12(20):1485-93.
7. Dranitsaris G, Johnston M, Poirier S, Schueller T, Milliken D, Green E et al. Are health care providers who work with cancer drugs at an increased risk for toxic events? A systematic review and meta-analysis of the literature. *J Oncol Pharm Pract.* 2005;11(2):69-78.
8. Selevan SG, Lindbohm ML, Hornung RW, Hemminki K. A study of occupational exposure to antineoplastic drugs and fetal loss in nurses. *N Engl J Med.* 1985;313(19):1173-8.
9. Wick C, Slawson MH, Jorgenson JA, Tyler LS. Using a closed system protective device to reduce personnel exposure to antineoplastic agent. *Am J Health Syst Pharm.* 2003;60(22):2314-20.
10. Vanderbroucke J, Robays H. How to protect environment and employees against cytostatic agents, the UZ Ghent experience. *J Oncol Pharm Pract.* 2001;6(4):146-52.
11. American Society of Health System Pharmacists. ASHP technical assistance bulletin on handling cytotoxic and hazardous drugs. *Am J Hosp Pharm.* 1990;47:1033-49.
12. Connor TH, Anderson RW, Sessink PJM, Broadfield L, Power LA. Surface contamination with antineoplastic agents in six cancer treatment centers in Canada and the United States. *Am J Health Syst Pharm.* 1999; 56(14):1427-32.
13. National Institute for Occupational Safety and Health. Preventing occupational exposures to antineoplastic and other hazardous drugs in healthcare settings. Washington DC: US Centers for Disease Control and Prevention; 2004. DHHS (NIOSH) Publication No. 2004-165. Accedido 22 Febrero 2014: <http://www.cdc.gov/niosh/docs/2004-165/pdfs/2004-165.pdf>.
14. American Society of Health System Pharmacists. ASHP guidelines on handling hazardous drugs. *Am J Health Syst Pharm.* 2006;63:1172-93.
15. International Society of Oncology Pharmacy Practitioners Standards Committee. ISOPP standards of practice. Safe handling of cytotoxics. *J Oncol Pharm Pract.* 2007;13 Suppl:1-81.
16. Pharmaceutical compounding—sterile preparations (general information chapter 797). In: 3rd rev., and the National Formulary 31 ed. Rockville, MD: The United States Pharmacopeial Convention; 2013: 361–98.
17. The Compounding Expert Committee. General Chapter 800 Hazardous drugs – handling in healthcare settings. The United States Pharmacopeial Convention. 2014. Disponible en: http://www.usp.org/sites/default/files/usp_pdf/EN/m7808_pre-post.pdf Accedido mayo 2015.
18. Directiva 2004/37/CE del parlamento europeo y del consejo, 29 abril 2004, relativa a la protección de los trabajadores contra los riesgos relacionados con la exposición a agentes carcinógenos o mutágenos durante el trabajo (sexta Directiva específica con arreglo al apartado 1 del artículo 16 de la Directiva 89/391/CEE del Consejo). Acceso en enero 2014: <http://www.boe.es/doue/2004/229/L00023-00034.pdf>
19. NTP 740: Exposición laboral a citostáticos en el ámbito sanitario. Ministerio de Trabajo y Asuntos Sociales. Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo, 2006. Acceso en febrero de 2014: <http://www.insht.es/portal/site/Insht/menuitem.a82abc159115c8090128ca10060961ca/?vgnextoid=db2c46a815c83110VgnVC-M100000dc0ca8c0RCRD&do=Search&idPalabra=xujbba>.

20. Guía de Buenas Prácticas para Trabajadores Profesionales Expuestos a Agentes Citostáticos". Ministerio de Economía y Competitividad, Instituto de Salud Carlos III, Escuela Nacional de Medicina de Trabajo. 2014. Acceso en junio de 2014: <http://gesdoc.isciii.es/gesdoccontroller?action=download&id=26/03/2014-199edf956b>.
21. Sessink PJ, Connor TH, Jorgenson JA, Tyler TG. Reduction in surface contamination with antineoplastic drugs in 22 hospital pharmacies in the US following implementation of a closed-system drug transfer device. *J Oncol Pharm Pract.* 2010;17(1): 39-48.
22. Harrison BR, Peters BG, Bing MR. Comparison of surface contamination with cyclophosphamide and fluorouracil using a closed system drug transfer device versus standard preparation techniques. *Am J Health Syst Pharm.* 2006;63(18):1736-44.
23. Connor TH, Anderson RW, Sessink PJ, Spivey SM. Effectiveness of a closed-system device in containing surface contamination with cyclophosphamide and ifosfamide in an i.v. admixture area. *Am J Health Syst Pharm.* 2002;59(1):68-72.
24. Siderov J, Kirsa S, McLauchlan R. Reducing workplace cytotoxic surface contamination using closed-system drug transfer device. *J Oncol Pharm Pract.* 2010;16(1):19-25.
25. Favier B, Labrosse H, Gilles-Afchain L, Cropet C, Perol D, Chaurmard N et al. The Phaseal® system: Impact of its use on workplace contamination and duration of chemotherapy preparation. *J Oncol Pharm Pract.* 2012;18(1):37-45.
26. Wick C, Slawson MH, Jorgenson JA, Tyler LS. Using a closed-system protective device to reduce personnel exposure to antineoplastic agents. *Am J Health Syst Pharm.* 2003;60(22):2314-20.
27. Nygren O, Gustavsson B, Ström L, Eriksson R, Jarneborn L, Friberg A. Exposure to anti-cancer drugs during preparation and administration. Investigations of an open and a closed system. *J Environ Monit.* 2002;4(5):739-42.
28. Real Decreto 485/1997, de 14 de abril, por el que se establecen las disposiciones mínimas de seguridad y salud en los lugares de trabajo. Acceso en enero de 2014: <http://www.boe.es/boe/dias/1997/04/23/pdfs/A12918-12926.pdf>.

How to cite this article/Cómo citar este artículo:

- García-Navia JT, Tornero López J, Egea-Guerrero JJ, Vilches Arenas A, Vázquez Gutiérrez T. Effect of a single dose of lidocaine and ketamine on intraoperative opioids requirements in patients undergoing elective gynecological laparotomies under general anesthesia. A randomized, placebo controlled pilot study. *Farm Hosp.* 2016;40(1):44-51.



ORIGINALES

Effect of a single dose of lidocaine and ketamine on intraoperative opioids requirements in patients undergoing elective gynecological laparotomies under general anesthesia. A randomized, placebo controlled pilot study

Jusset Teresa García-Navia¹, Javier Tornero López¹, Juan José Egea-Guerrero², Ángel Vilches Arenas³ and Tiburcio Vázquez Gutiérrez¹

¹Hospital Universitario Nuestra Señora de Valme, Universidad de Sevilla, Sevilla. ²Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBiS), Hospital Universitario Virgen del Rocío, CSIC, Universidad de Sevilla, Unidad de Neurocríticos, Sevilla. ³Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBiS), Hospital Universitario Virgen del Rocío, CSIC, Universidad de Sevilla, Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública, Sevilla. Spain.

Abstract

Background and goal of study: there is evidence that perioperative intravenous ketamine and lidocaine reduce postoperative pain, postoperative opioids consumption, shortens hospital stay and accelerates intestinal function recovery. However, it has not been studied the beneficial effects in the intraoperative period. The aim of this study was to evaluate the effect of a single dose of lidocaine and ketamine on intraoperative opioids requirements in patients undergoing elective gynecological laparotomies under general anesthesia.

Materials and methods: we performed a single-centre, prospective, randomized, double-blinded, placebo-controlled study. We included 33 patients (11 in the ketamine group, 11 in the lidocaine group and 11 in the placebo group). Postoperative analgesia was accomplished by patient-controlled morphine. Patients were randomly assigned to receive either a 1.5 mg/kg of 2% lidocaine, 0.5 mg/kg of 5% ketamine or 0.9% saline bolus. The primary outcome was the opioids consumption during surgery. The secondary outcomes included: emergence time, pain scores, opioids consumption within 24 h after surgery and side effects.

Results: decreased intraoperative opioids requirements were noted in the experimental groups (ketamine: 402.3 ± 106.3

Efecto de una dosis de lidocaína y ketamina sobre el consumo intraoperatorio de opioides en pacientes sometidas a cirugía ginecológica electiva bajo anestesia general. Estudio piloto aleatorizado y controlado con placebo.

Resumen

Introducción y objetivos del estudio: existe evidencia de que la administración perioperatoria de ketamina y lidocaína intravenosa reduce el dolor y el consumo de opioides postoperatorio, acorta la estancia hospitalaria y acelera la recuperación de la función intestinal. Sin embargo, no se han estudiado los efectos beneficiosos en el período intraoperatorio. El objetivo de este estudio fue evaluar el efecto de una única dosis de lidocaína y ketamina sobre el consumo intraoperatorio de opioides en pacientes sometidas a cirugía ginecológica electiva bajo anestesia general.

Material y métodos: estudio prospectivo, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en un solo centro. Se incluyeron 33 pacientes (11 en el grupo ketamina, 11 en el grupo lidocaína y 11 en el grupo placebo). Para la analgesia postoperatoria se utilizó una bomba PCA (Analgésia Controlada por el Paciente) de morfina. Los pacientes fueron asignados al azar a uno de los tres grupos de estudio: 1,5 mg/kg de lidocaína al 2%, 0,5 mg/kg de ketamina al 5% o solución salina 0.9%. La variable principal del estudio fue el consumo de opioides durante la cirugía. Las variables secundarias fueron: tiempo de educación de la anestesia, intensidad del dolor, consumo de opioides en las 24 horas posteriores a la cirugía y efectos adversos.

Resultados: se observó una disminución del consumo intraoperatorio de opioides en los grupos ketamina (402,3 ± 106,3) y

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jusset.garcia@vhebron.net (Jusset Teresa García-Navia).

and lidocaine: 397.7 ± 107.5 , compared with saline: 561.4 ± 97.1 ; $p = 0.001$. We found a positive correlation between intraoperative opioids consumption and emergence time ($r = 0.864$, $p < 0.001$). There was no significant difference between the groups in VAS pain scores at rest within the first 24 postoperative hours. Total morphine consumption within 24 h after surgery did not differ significantly among the groups (placebo: 27.54 ± 11.75 ; ketamine: 30.95 ± 7.88 ; lidocaine 34.77 ± 10.25 ; $p = 0.26$). Postoperative nausea and vomiting were more common in placebo group (it was observed in 3 subjects in ketamine group, in 5 subjects in lidocaine group and in 9 subjects in placebo group; $p = 0.027$).

Conclusion: our results do not support the use of intraoperative single dose of lidocaine or ketamine to reduce postoperative pain and postoperative opioids consumption after open gynecological surgery. However, they seem to decrease intraoperative opioids requirements and shorten emergence time. Nevertheless, these findings should be validating in further studies with large sample size.

KEY WORDS

Ketamine; Lidocaine; Analgesic agents; Perioperative period; Laparotomy

Farm Hosp. 2016;40(1):44-51

Introduction

Opioids are widely used in the perioperative period because of their profound analgesic effect. However, this drug can be associated with undesirable side effects, which may include respiratory depression, hypotension, sedation, nausea and vomiting, urinary retention and postoperative ileus¹⁻³. Side effects related with analgesia in surgical patients can be problematic and can lead to increased institutional costs, longer hospital length of stay, and an overall increase in patient dissatisfaction⁴⁻⁶.

Given the multiplicity of mechanisms involved in pain pathophysiology, an appropriate approach would be a multimodal analgesia regimen that uses a combination of opioids and multiple agents aiming at augmenting their reciprocal effects⁷⁻⁹.

One medication that has shown promise in providing analgesia effect is lidocaine. This is an amide local anesthetic agent that works by blocking sodium channels in the neural cascade. Recent investigations suggest that intravenous lidocaine may be beneficial in biochemical pain processes^{4,6,10-12}.

Although the exact mechanism and analgesic-sparing effect of parenterally administered lidocaine is unclear, some authors speculate that it acts more as an antihyperalgesic than as a direct analgesic. It is known central sensitization to be induced by the mechanosensitive nociceptor class of receptors. These nociceptors are known to be sensitive to small-dose lidocaine¹⁰.

Moreover, important mechanisms in the genesis of pain include N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) activation and up-regulation and inflammatory respon-

lidocaína ($397,7 \pm 107,5$) frente al grupo placebo ($561,4 \pm 97,1$); $p = 0,001$. Se encontró una correlación positiva entre el consumo intraoperatorio de opioides y el tiempo de despertar ($r = 0,864$, $p < 0,001$). No hubo diferencias significativas respecto a la intensidad del dolor en reposo en las 24 horas posteriores a la cirugía. El consumo total de morfina en las primeras 24 horas tras la cirugía no difirió significativamente entre los grupos (placebo: $27,54 \pm 11,75$; ketamina: $30,95 \pm 7,88$; lidocaína $34,77 \pm 10,25$; $p = 0,26$). Las náuseas y vómitos postoperatorios fueron más frecuentes en el grupo placebo (se observó en 3 pacientes del grupo ketamina, en 5 del grupo lidocaína y en 9 del grupo placebo; $p = 0,027$).

Conclusión: Nuestros resultados no apoyan el uso de una única dosis intraoperatoria de lidocaína o ketamina para disminuir el dolor postoperatorio y el consumo de opioides tras cirugía ginecológica abierta. Sin embargo, si parece disminuir los requerimientos intraoperatorios de opioides y acortar el tiempo de educación de la anestesia. No obstante, estos resultados deben ser validados en futuros estudios con mayor tamaño muestral.

PALABRAS CLAVE

Ketamina; Lidocaína; Fármacos analgésicos; Período perioperatorio; Laparotomía

Farm Hosp. 2016;40(1):44-51

ses in the spinal cord¹³⁻¹⁵. In this regard, ketamine, a non-competitive antagonist of the N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor, has received increased interest in recent years as an analgesic for acute pain management. At relatively high dose, ketamine produces anesthesia, whereas at sub-anesthetic dose, it is a potent analgesic. Low doses of ketamine have been proposed to prevent opioid tolerance and opioid-induced-hyperalgesia^{16,17}.

The effect of ketamine on perioperative inflammatory responses has been studied in patients undergoing total hip arthroplasty, hysterectomy, thoracotomy, cardiac and spine surgery¹⁸⁻²².

Thus, these agents could have an important analgesic effect not only in the postoperative period, but also in the intraoperative period. Therefore, the main objective of this study was to evaluate the effect of a single dose of lidocaine and ketamine on intraoperative opioids requirements in patients undergoing elective gynecological laparotomies under general anesthesia.

Materials and Methods

This was a single-centre, prospective, randomized, double-blinded, placebo-controlled design. The patients were recruited for participation in the study after approval of the protocol by the local medical ethics committee of Nuestra Señora de Valme University Hospital, Seville, Spain. Informed written consent was obtained from all participants according to the Declaration of Helsinki.

Thirty-three female, aged 18-55 years, undergoing elective open gynecological surgery under general anesthesia were enrolled in the study.

Exclusion criteria were: age <18 years or >55 years, preexisting chronic pain requiring treatment, contraindication to ketamine or lidocaine, oncologic surgery, history of significant neurological or psychiatric disease (e.g., increased cranial pressure, seizure disorder requiring medication within the previous 2 years, psychosis), substantial hepatic (alanine aminotransferase or aspartate aminotransferase >2 times normal) or renal impairment (serum creatinine >2 mg/dL) and previous substance abuse.

The primary outcome was the opioids consumption during surgery. The secondary outcomes were the emergence time, pain scores, opioids consumption within 24 h after surgery and side effects.

Patients were randomly assigned, using computer-generated random numbers and concealed opaque envelopes to receive either, a 1.5 mg/kg of 2% lidocaine, 0,5 mg/kg of 5% ketamine or 0.9% saline bolus.

The day of surgery, coded 10-mL syringes of lidocaine, ketamine, or saline were prepared by the nurse in the Post-Anesthesia Care Unit (PACU). Each syringe was indistinguishable from the other, and only the nurse who prepared the syringes was aware of their actual composition. The anesthesiologist in charge, the surgeon, the nursing staff and the patients were blind to the group assignment until the conclusion of the study.

Every patient was admitted one day before surgery according to institutional standards. In the operating room, intravenous access was secured, and routine monitoring was established using an electrocardiogram, non-invasive blood pressure, heart rate, oxygen saturation and end-tidal carbon dioxide (Et CO₂) (Datex-Ohmeda S/5 Compact Critical Care Monitor; GE Healthcare). All patients were preoxygenated with 100% oxygen via facemask for 3 to 5 minutes before induction of anesthesia. Anesthesia was induced with an intravenous administration of 1-2 mg of midazolam, 2 µg/kg of 0.005% fentanyl and 2 mg/kg of 1% propofol. Orotracheal intubation was facilitated with 0,6 mg/kg of 1% rocuronium and respiratory frequency and tidal volume were adjusted to maintain the Et CO₂ between 32 to 35 mmHg. Dexamethasone 4 mg i.v could be administered during induction of anesthesia in all patients with moderate or high risk of postoperative nausea and vomiting (PONV), according Apfel's model^{23,24}.

Maintenance of anesthesia was accomplished using propofol according to the Bispectral Index (BIS) and additional fentanyl was administered as needed during anesthesia with a 20% increase in blood pressure or if the heart rate was greater than 100 beats/min. The total amount of fentanyl used were recorded at the end of the procedure. Rocuronium boluses were given for intraoperative muscle relaxation to maintain a moderate neuromuscular block to train-of-four stimulation (TOF).

The anesthetist administered lidocaine, ketamine, or saline bolus 5 minutes before the surgical incision.

Aproximately 15 to 30 minutes before skin closure 4 mg of 0,2% ondansetron, 2g of 40% metamizol and 50 mg of 2,5% dexketoprofen were administered in all groups. Neuromuscular blockade was antagonized using IV neostigmine, 0.05 mg/kg, and atropine 0.015 mg/kg after the reappearance of T4 in the TOF.

Emergence time from anesthesia was collected (measured in minutes from discontinuation of propofol infusions to the moment at which the patient awoke and endotracheal tube was removed).

After removal of the endotracheal tube, subjects were transported to the PACU. Total surgical time (measured in minutes from surgical incision to skin closure) was recorded.

On admission to the PACU, a postoperative pain was assessed as soon as the subject was alert and able to answer questions. A level of abdominal pain was assessed using a 0 to 10 Verbal Analogue Scale (VAS), in which a rating of "0" indicated "absence of pain" and a score of "10" indicated the "worst pain imaginable". VAS also was recorded at 2, 4, 8 and 24 h postoperatively.

At the same time points, sedation (was scored as 1 = alert, 2 = asleep, alert after arousal, 3 = asleep, drowsy after arousal, 4 = asleep, difficult to rouse, and 5 = unarousable), hallucinations, pruritus, incidence of any nausea or vomiting, ileus, respiratory depression and any signs and symptoms of unexpected or major side effects were assessed. Research personnel, blind to the allocation, recorded these variables.

The amount of intraoperative opioid use was recorded. Patients were connected to morphine-PCA and morphine was given intravenously during the first 24 h in boluses of 1,5 mg using Patient Controlled Analgesia (PCA), with a minimum interval of 10 min between two doses. No other analgesics were used. The analgesic requirements for the first 24 hours were recorded.

Statistical Analysis

The distribution of data was determined using the Kolmogorov-Smirnov analysis.

Data were expressed as mean (standard deviations), and nonparametric data as median (interquartile range). Categorical data were compared among groups using chi-square test and Fisher exact test. Parametric data were compared using an unpaired student's t-test, and nonparametric data using a Mann-Whitney test. To compare numerical variables between more than two groups ANOVA was conducted. Data that were not normally distributed were compared among groups using a Kruskal-Wallis test. The relationship between numerical variables was calculated using the Pearson correlation coefficient. A P value of <0.05 was considered statistically significant. All statistical analyses were conducted using software from the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS, Version 18.0, Chicago, IL, USA).

Results

Thirty-three patients were analyzed (11 in the ketamine group, 11 in the lidocaine group and 11 in the placebo group). All subjects completed the protocol without unexpected or major side effects. Patient flow throughout the study, according to the CONSORT statement, is shown in figure 1.

There were no differences in age, weight, height, body mass index or duration of surgery between treatment groups (Table 1).

Decreased intraoperative fentanyl requirements were noted in the experimental groups compared with the control group (Figure 2). However, the ketamine group and lidocaine group did not differ significantly among them ($p=1.00$).

The emergency time was significantly longer in the placebo group (11.64 ± 2.11) compared to ketamine group (8.91 ± 2.21 , $p=0.004$) and to the group that received lidocaine (7.91 ± 1.37 , $p<0.001$). However, there were no significant differences in emergency time between ketamine and lidocaine groups ($p=0.270$) (Fi-

gure 3). As shown in figure 4, we found a positive correlation between intraoperative fentanyl consumption and emergence time ($r=0.864$, $p<0.001$). The highest intraoperative fentanyl requirements observed in the placebo group compared to other groups, was probably a condition that may have contributed to an increase in emergency time in this group.

Morphine PCA was used for 24 h by 11 patients in each group. Table 2 shows the morphine consumption for groups during the first 24 postoperative hours. The mean \pm SD total morphine consumption did not differ significantly among groups (placebo groups 27.54 ± 11.75 , ketamine group 30.95 ± 7.88 and lidocaine group 34.77 ± 10.25 ; $p=0.260$). There was no difference between the groups in VAS pain scores at rest from 0 to 24 hours postoperatively. A trend toward lower VAS scores was noted at 24 hours after surgery in all groups (Table 2).

No patients complained of hallucinations, dysphoria or disorientation. Sedation scores were similar among groups, and no patient had a score more than 2. Statistically significant difference in the incidence of PONV was found between groups. PONV was observed in 3

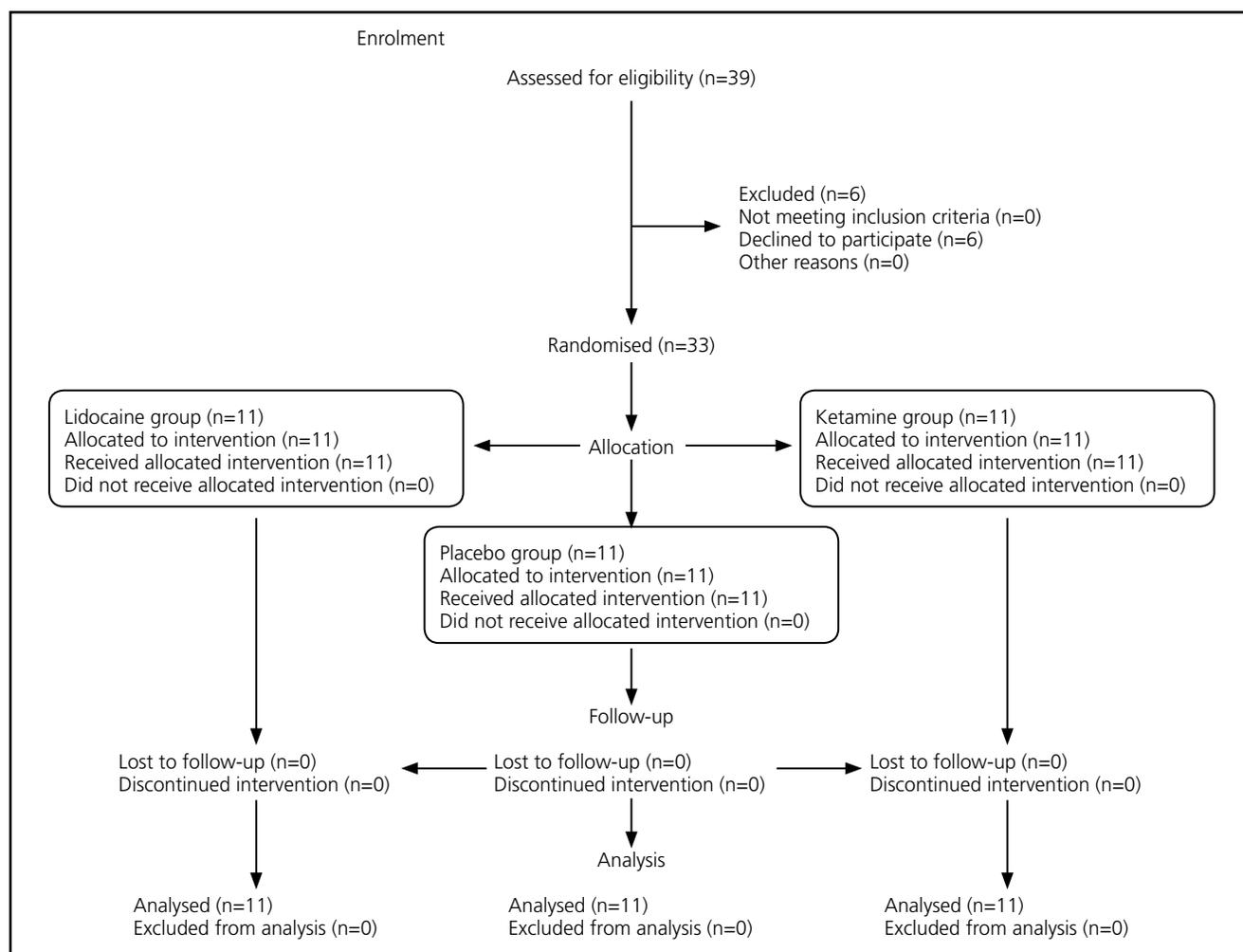


Figure 1. Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) flow chart.

Table 1. Patients' characteristics and operative details

ASA physical status	n (%)		
I	10 (30.3)		
II	21 (63.6)		
III	2 (6.1)		

	Placebo (n=11)	Lidocaine (n=11)	Ketamine (n=11)	P value
Age (yr)	45.2 ± 4.2	46.4 ± 6.2	43.1 ± 7.2	0.43
Weight (kg)	73.1 ± 12.1	68.3 ± 6.8	65.3 ± 14.9	0.30
Height (cm)	160 ± 0.1	161 ± 0.1	160 ± 0.1	0.88
BMI (kg/m ²)	28.4 ± 4.4	25.6 ± 2.4	25.3 ± 5.0	0.17

	Placebo (n=11)	Lidocaine (n=11)	Ketamine (n=11)	P value
Duration of surgery (min)	91.4 ± 20.1	82.8 ± 14.0	88.2 ± 17.4	0.51

Data are presented as numbers (%) and mean (±SD). ASA, American Society of Anaesthesiologists. BMI, Body Mass Index.

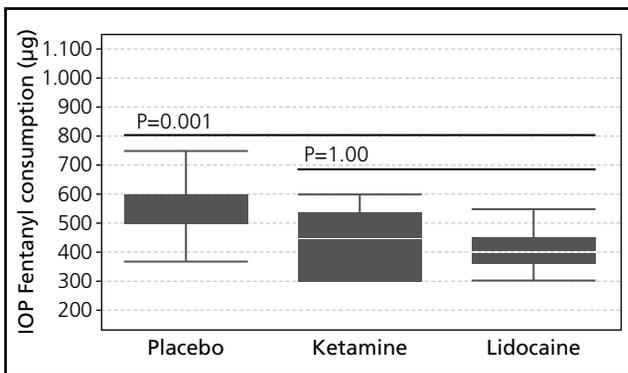


Figure 2. Intraoperative opioids consumption. IOP: Intraoperative. In ketamine group: 402.3 ± 106.3. In lidocaine group: 397.7 ± 107.5. In placebo group: 561.4 ± 97.1

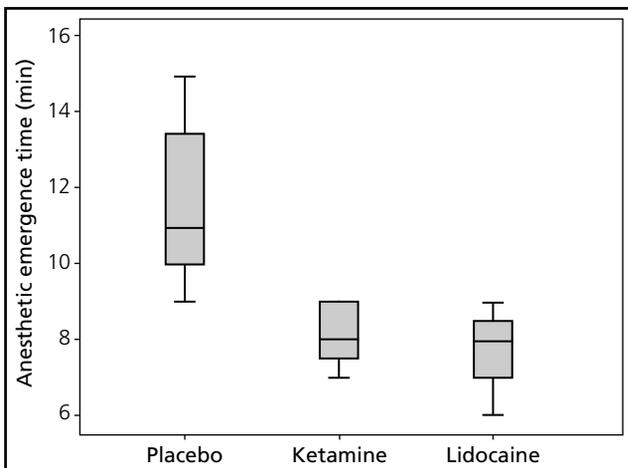


Figure 3. The anesthetic emergence time in study groups. The emergency time was significantly longer in the placebo group (11.64 ± 2.11) compared to ketamine group (8.91 ± 2.21, p = 0.004) and to the group that received lidocaine (7.91 ± 1.37, p < 0.001).

subjects in ketamine group, in 5 subjects in lidocaine group and in 9 subjects in placebo group (p=0.027). Regarding itching, there was no significant difference among groups (p>0.05). No other adverse events were observed in the postoperative period. There were no surgical complications.

Discussion

This study shows 2 main findings. First, a small intravenous single dose of lidocaine and ketamine given before skin incision reduces intraoperative opioids requirements in patients undergoing gynecological laparotomies under general anesthesia. Second, the subjects in the lidocaine and ketamine groups had substantially

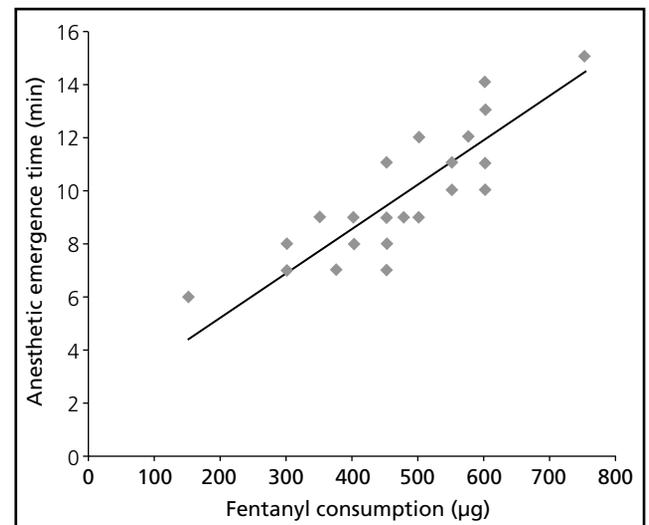


Figure 4. Emergence time according to intraoperative fentanyl consumption. A positive relation could be appreciate between variables.

Table 2. Morphine consumption at 24 hours and postoperative VAS scores

	Placebo (n=11)	Ketamine (n=11)	Lidocaine (n=11)	P value
24 h Morphine consumption	27.54 ± 11.75	30.95 ± 7.88	34.77 ± 10.25	0.260
VAS scores				
On admission to the PACU	6 (5-6)	5 (5-6)	5 (5-7)	0.332
2 hours	5 (3-6)	5 (4-5)	5 (4-5)	0.664
4 hours	4 (3-4)	4 (3-4)	5 (4-5)	0.125
8 hours	3 (3-4)	4 (4-4)	3 (3-4)	0.776
24 hours	2 (1-3)	2 (1-3)	2 (1-3)	0.846

Data are reported as mean (±SD) and median (IR). VAS, Visual Analogue Scale. PACU, Post-Anesthesia Care Unit.

shorter emergence time than the placebo group. These findings are particularly important in the ambulatory surgery population because these patients do not have the structured support of a hospital staff and are, therefore, expected to have a faster recovery.

In our study, no intravenous infusion of lidocaine and ketamine was used, an aspect that differentiates this study from most previous researches. The lack of significant differences between the groups in VAS pain scores and opioids consumption from 0 to 24 hours postoperatively may be influenced by this fact.

Lidocaine regimens vary amongst the studies included in our study. Most of the studies have reported lower pain scores and decreased postoperative opioids requirement used intravenous infusion of lidocaine after bolus dosing²⁵⁻³⁰. The half-life of lidocaine has been reported to be about 100 minutes following bolus injection or infusions lasting less than 12 hours, showing more linear pharmacokinetics³¹. Therefore, after a single dose of lidocaine the dip in concentrations to below the therapeutic range occurs 1-3 hours after its administration³².

When systemic lidocaine is administered in the operative period, it likely prevents the induction of central hyperalgesia¹⁰. Grigoras A *et al.*³³, who observed a decrease in the incidence of persistent pain after breast surgery, highlight this fact.

Systematic review of multiple studies documented a reduction in perioperative pain when IV lidocaine infusions supplement general anesthetics⁴. However, there are also exceptions, Wuethrich PY *et al.*³⁴ found that systemic perioperative lidocaine administration over 24 h did not influence opioid consumption after laparoscopic renal surgery.

The acute analgesic effects of ketamine are generally believed to be mediated through the blockade of phenylcyclidine binding site of N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors of the nociceptive neurons. In addition, various studies, including clinical and preclinical research, have shown that ketamine has an anti-inflammatory effect^{35,36}. However, it is currently unclear if the anti-in-

flammatory effect is mediated by NMDA or non-NMDA mechanisms.

One review concluded that a single bolus dose of ketamine decreased IV and epidural opioids requirements in seven of 11 studies³⁷. A more recent Cochrane review analyzed 37 studies (2240 patients) and found that sub-anesthetic ketamine doses were effective in reducing 24 h morphine requirements and the incidence of PONV; the adverse effects were mild or absent³⁸. Our results showed a lower incidence of PONV in the ketamine group, but there was no difference in opioid consumption at 24 hours postoperatively.

Ketamine combined with opioids potentiates analgesia, thus reducing the need for large opioid doses^{39,40}. It has been estimated that pain is reduced by 20-45%^{39,41,42}. Neshar N *et al.*⁴² have demonstrated that even smaller IV doses (≤250 mcg/kg) effectively controlled opioid-resistant pain, although it was associated with a brief period of sedation (<2 min) immediately after the IV injection, but with no psychomimetic events.

The data of ketamine use available in the literature has led to conclude that it can reduce postoperative pain intensity, based on Level A evidence. The incidence of its benefit in reducing postoperative nausea and vomiting (PONV) has been confirmed by Level B evidence, and the effect on lowering the required dose of morphine by 30-50% by Level A evidence⁴³. Regarding adverse events, ketamine increased the incidence of neuropsychiatric effects (eg, hallucinations) and decreased the incidence of postoperative nausea and vomiting, but did not alter the incidence of sedation or other side effects¹⁶.

The limitations of this study include reliance on the accuracy of patient self-reported data and reliance on a convenience sample recruited from 1 centre, which may limit the generalisability of the results. Our study was restricted to women by nature of the surgery. Regarding adverse events, we consider a larger sample of patients would be needed to draw conclusions. Finally, although the monitoring of neuromuscular blockade was performed in all patients, the train-of-four was not collected, a point to be considered in future studies.

In summary, our results do not support the use of intraoperative single dose of lidocaine or ketamine to reduce postoperative pain and postoperative opioids consumption after open gynecological surgery. However, they seem to decrease intraoperative opioids requirements and shorten emergence time, particularly important in the ambulatory surgery population. Nevertheless, these findings should be validating in further studies with large sample size.

Conflict of interest

None declared.

Funding

This study was supported by institutional and departmental resources.

Bibliography

- White PF. The changing role of non-opioid analgesic techniques in the management of postoperative pain. *Anesth Analg* 2005;101(5 Suppl):S5-22.
- Brown AK, Christo PJ, Wu CL. Strategies for postoperative pain management. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2004;18:703-17.
- Joshi GP. Multimodal analgesia techniques and postoperative rehabilitation. *Anesthesiol Clin North America* 2005;23:185-202.
- McCarthy GC, Megalla SA, Habib AS. Impact of intravenous lidocaine infusion on postoperative analgesia and recovery from surgery: a systematic review of randomized controlled trials. *Drugs* 2010;70:1149-63.
- Herroeder S, Pecher S, Schönherr ME, Kaulitz G, Hahnenkamp K, Friess H, Böttiger BW, Bauer H, Dijkgraaf MG, Durieux ME, Hollmann MW. Systemic lidocaine shortens length of hospital stay after colorectal surgery: a double-blinded, randomized, placebo-controlled trial. *Ann Surg* 2007; 246:192-200
- Groudine SB, Fisher HAG, Kaufman RP Jr, et al. Intravenous lidocaine speeds the return of bowel function, decreases postoperative pain, and shortens hospital stay in patients undergoing radical retropubic prostatectomy. *Anesth Analg*. 1998;86:235-9.
- Carstensen M, Moller AM. Adding ketamine to morphine for intravenous patient controlled analgesia for acute postoperative pain: a qualitative review of randomized trials. *Br J Anaesth* 2010;104:401-6.
- Bonnet F, Marret E. Postoperative pain management and outcome after surgery. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2007;21:99-107.
- Chelly JE, Ploskanych T, Dai F, Nelson JB. Multimodal analgesic approach incorporating paravertebral blocks for open radical retropubic prostatectomy: a randomized double-blind placebo-controlled study. *Can J Anaesth* 2011;58:371-8.
- Koppert W, Weigand M, Neumann F, Sittl R, Schuettler J, Schmelz M, Hering W. Perioperative intravenous lidocaine has preventive effects on postoperative pain and morphine consumption after major abdominal surgery. *Anesth Analg* 2004;98:1050-1055.
- Farag E, Ghobrial M, Sessier DI, Dalton JE, Liu J, Lee JH, Zaky S, Benzel E, Bingaman W, Kurz A. Effect of perioperative intravenous lidocaine administration on pain, opioid consumption, and quality of life after complex spine surgery. *Anesthesiology* 2013;119:932-40.
- Grigoras A, Lee P, Sattar F, Shorten G. Perioperative intravenous lidocaine decreases the incidence of persistent pain after breast surgery. *Clin J Pain* 2012;28:567-72.
- Petrenko AB, Yamakura T, Baba H, Shimoji K. The role of N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors in pain: a review. *Anesth Analg* 2003;97:1108-16.
- Roberts J, Ossipov MH, Porreca F. Glial activation in the rostroventromedial medulla promotes descending facilitation to mediate inflammatory hypersensitivity. *Eur J Neurosci* 2009;30:229-41.
- Wieseler-Frank J, Maier SF, Watkins LR. Central proinflammatory cytokines pain enhancement. *Neurosignals* 2005;14:166-74.
- Larcher A, Laulin JP, Celerier E, Le Moal M, Simonnet G. Acute tolerance associated with a single opiate administration: involvement of N-methyl-d-aspartate-dependant pain facilitatory systems. *Neuroscience* 1998;84:583-9.
- Kissin I, Bright CA, Bradley EL Jr. The effect of ketamine on opioid-induced acute tolerance: can it explain reduction of opioid consumption with ketamine-opioid analgesic combinations? *Anesth Analg* 2000;91:1483-8.
- Martínez V, Cymerman A, Ben Ammar, Flaud JF, Rapon C, Poindeussous F, Judet T, Chauvin M, Bouhassira D, Sessier D, Mazoit X, Fletcher D. The analgesic efficiency of combined pregabalin and ketamine for total hip arthroplasty: a randomised, double-blind, controlled study. *Anaesthesia* 2014;69:46-52.
- Grady MV, Mascha E, Sessier DI, Kurz A. The effect of perioperative intravenous lidocaine and ketamine on recovery after abdominal hysterectomy. *Anesth Analg*. 2012 Nov;115(5):1078-84.
- Mendola C, Cammarota G, Netto R, Cecci G, Pisterna A, Ferrante D, Casadio C, Della Corte F. S+ -ketamine for control of perioperative pain and prevention of post thoracotomy pain syndrome: a randomized, double-blind study. *Minerva Anesthesiol*. 2012;78:757-66.
- Welters ID, Feurer MK, Preiss V, Müller M, Scholz S, Kwapisz M, Mogk M, Neuhäuser C. Continuous S-(+)-ketamine administration during elective coronary artery bypass graft surgery attenuates pro-inflammatory cytokine response during and after cardiopulmonary bypass. *Br J Anaesth*. 2011;106:172-9.
- Loftus RW, Yeager MP, Clark JA, Brown JR, Abdu WA, Sengupta DK, Beach ML. Intraoperative ketamine reduces perioperative opiate consumption in opiate-dependent patients with chronic back pain undergoing back surgery. *Anesthesiology*. 2010;113:639-46.
- Apfel CC, Roewer N, Kortila K. How to study postoperative nausea and vomiting. *Acta Anaesthesiol Scand* 2002;46:921-28.
- Apfel CC, Läärä E, Koivuranta M, Greim CA, Roewer N. A simplified risk score for predicting postoperative nausea and vomiting: conclusions from cross-validations between two centers. *Anesthesiology* 1999;91:693-700.
- Kuo CP, Jao SW, Chen KM, Wong CS, Yeh CC, Sheen MJ, Wu CT. Comparison of the effects of thoracic epidural analgesia and i.v. infusion with lidocaine on cytokine response, postoperative pain and bowel function in patients undergoing colonic surgery. *Br J Anaesth* 2006;97:640-6.
- Yardeni IZ, Beilin B, Mayburd E, Levinson Y, Bessier H. The effect of perioperative intravenous lidocaine on postoperative pain and immune function. *Anesth Analg* 2009;109:1464-9.
- Kaba A, Laurent SR, Detroz BJ, Sessier DI, Durieux ME, Lamy ML, Joris JL. Intravenous lidocaine infusion facilitates acute rehabilitation after laparoscopic colectomy. *Anesthesiology* 2007;106:11-8.
- Lauwick S, Kim do J, Michelagnoli G, Mistraretti G, Feldman L, Fried G, Carli F. Intraoperative infusion of lidocaine reduces postoperative fentanyl requirements in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Can J Anaesth* 2008;55:754-60.
- McKay A, Gottschalk A, Ploppa A, Durieux ME, Groves DS. Systemic lidocaine decreased the perioperative opioid analgesic requirements but failed to reduce discharge time after ambulatory surgery. *Anesth Analg* 2009;109:1805-8.
- De Oliveira GS Jr, Fitzgerald P, Streicher LF, Marcus RJ, McCarthy RJ. Systemic Lidocaine to Improve Postoperative Quality of Recovery After Ambulatory Laparoscopic Surgery. *Anesth Analg* 2012;115:262-7.

31. Rowland M, Thomson PD, Guichard A, Melmon KL. Disposition kinetics of lidocaine in normal subjects. *Ann N Y Acad Sci* 1971;179:383-98.
32. Aps C, Bell JA, Jenkins BS, Poole-Wilson PA, Reynolds F. Logical approach to lidocaine therapy. *Br Med J* 1976;1:13-5.
33. Grigoras A, Lee P, Sattar F, Shorten G. Perioperative intravenous lidocaine decreases the incidence of persistent pain after breast surgery. *Clin J Pain* 2012;28:567-72.
34. Wuethrich PY, Romero J, Burkhard FC, Curatolo M. No benefit from perioperative intravenous lidocaine in laparoscopic renal surgery: a randomised, placebo-controlled study. *Eur J Anaesthesiol* 2012;29:537-43.
35. Loix S, De Kock M, Henin P. The anti-inflammatory effects of ketamine: state of the art. *Acta Anaesthesiol Belg* 2011;62:47-58.
36. Dale O, Somogyi AA, Li Y, Sullivan T, Shavit Y. Does Intraoperative Ketamine Attenuate Inflammatory Reactivity Following Surgery? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Anesth Analg* 2012;115:934-43.
37. Subramaniam K, Subramaniam B, Steinbrook RA. Ketamine as adjuvant analgesic to opioids: a quantitative and qualitative systematic review. *Anesth Analg* 2004;99:482-95. Review.
38. Bell RF, Dahl JB, Moore RA, Kalso E. Perioperative ketamine for acute post-operative pain: a quantitative and qualitative systematic review (Cochrane Review). *Acta Anaesthesiol Scand* 2005;49:1405-28.
39. Kollender Y, Bickels J, Stocki D, Maruoani N, Chazan S, Nirkin A, Meller I, Weinbrum AA. Subanaesthetic ketamine spares postoperative morphine and controls pain better than standard morphine does alone in orthopaedic-oncological patients. *Eur J Cancer* 2008;44:954-62.
40. Arroyo-Novoa CM, Figueroa-Ramos MI, Miaskowski C, Padilla G, Paul SM, Rodríguez-Ortiz P, Stotts NA, Puntillo KA. Efficacy of small doses of ketamine with morphine to decrease procedural pain responses during open wound care. *Clin J Pain* 2011;27:561-6.
41. Carstensen M, Møller AM. Adding ketamine to morphine for intravenous patient-controlled analgesia for acute postoperative pain: a qualitative review of randomized trials. *Br J Anaesth* 2010;104:401-6.
42. Nesher N, Ekstein MP, Paz Y, Marouani N, Chazan S, Weinbrum AA. Morphine with adjuvant ketamine vs higher dose of morphine alone for immediate postthoracotomy analgesia. *Chest* 2009;136:245-52.
43. Savoia G, Alampi D, Amantea B, Ambrosio F, Arcioni R, Berti M, et al. Postoperative pain treatment SIAARTI Recommendations 2010. Short version. *Minerva Anesthesiol* 2010;76:657-67.

Cómo citar este artículo/How to cite this article:

- Gómez Valbuena I, Alioto D, Serrano Garrote O, Ferrari Piquero JM. Uso de leflunomida en infección de citomegalovirus resistente: a propósito de un caso. Farm Hosp. 2016;40(1):52-54.



Uso de leflunomida en infección de citomegalovirus resistente: a propósito de un caso

Use of leflunomide in a cytomegalovirus infection resistant: a report of a case

Resumen

Introducción: la infección por citomegalovirus (CMV) es una de las complicaciones más habituales en pacientes trasplantados, que puede desembocar en un fallo multiorgánico. El 80-90% de los pacientes se cura con el tratamiento estándar intravenoso (ganciclovir), o su profármaco oral (valganciclovir). En caso de no responder a ellos existe como alternativa otro antivírico, foscarnet. Un pequeño número de pacientes tampoco responden a este, teniendo un mal pronóstico.

Objetivo: describir el caso de una paciente con trasplante bipulmonar por fibrosis quística y recidiva de infección por CMV en la cual el uso de leflunomida consigue disminuir e incluso llegar a niveles indetectables de la carga viral.

Descripción del caso: mujer de 22 años, trasplantada bipulmonar por fibrosis quística en marzo del 2014. Las serologías de CMV realizadas fueron positivas en el donante y negativas en el receptor. Los controles de la carga viral durante la profilaxis con valganciclovir fueron negativos en el receptor hasta el sexto mes después del trasplante, momento en el que se detectó carga viral en los controles (2.090 UI/ml). La paciente ingresó en nuestro hospital para recibir tratamiento intravenoso con ganciclovir, persistiendo la carga viral positiva (42.400 UI/ml) al mes del inicio con esta terapia intravenosa. Un estudio de resistencias mostró que era resistente a ganciclovir, y por ello se inició tratamiento con foscarnet intravenoso. Con este fármaco se consiguió negativizar la carga viral, por lo que se suspendió el tratamiento, continuándose con controles quincenales de la carga viral. A los dos meses sin tratamiento se observó un aumento de la carga viral hasta 13.665 UI/ml, motivo por el cual se solicitó al Servicio de Farmacia el uso fuera de ficha técnica de leflunomida, con la intención de que la paciente recibiera terapia oral en lugar de intravenosa. La paciente fue tratada con valganciclovir hasta disponer de la autorización de uso de leflunomida, aunque sin respuesta, ya que en marzo del 2015, al inicio del tratamiento con leflunomida, la paciente presentaba una carga viral de 17.344 UI/ml. La pauta inicial fue de 100 mg de leflunomida al día durante los cinco primeros días, seguida de 20 mg cada 12 horas. A los quince días de tratamiento la carga viral había disminuido hasta 531 UI/ml, volviéndose indetectable antes del mes. Después de cuatro meses de tratamiento, la paciente mantiene la carga viral indetectable sin presentar ningún efecto adverso asociado al mismo.

Conclusión: nuestro caso es un ejemplo en el que el uso de leflunomida en infección por CMV resistentes a otras terapias es

una alternativa eficaz y conveniente para los pacientes, ya que mantiene indetectable la carga viral con una terapia oral, sin necesidad de ingresar en el hospital para tratamiento intravenoso.

PALABRAS CLAVE

Infección; Citomegalovirus; Resistente; Leflunomida

Abstract

Background and objective: cytomegalovirus (CMV) infection is one of the most common complications in transplant patients, which can lead to multiple organ failure. The 80-90% of patients are cured with intravenous treatment standard (ganciclovir), or its oral prodrug (valganciclovir). In case there is no answer, we have alternatively another antiviral, foscarnet. A small number of patients do not respond to this, having a bad prognosis.

The aim is to describe the case of a double lung transplant for cystic fibrosis, and recurrent CMV infection in which the use of leflunomide gets lower and even reach undetectable viral load.

Description of case: woman, 22 year old, double lung transplant for cystic fibrosis in March 2014. The CMV serology performed was positive in the donor and negative in the recipient. Controls viral load during prophylaxis with valganciclovir were negative in the receiver until the 6th month after transplantation, at which viral load was detected in controls (2090 IU/ml). The patient was admitted to our hospital to receive intravenous treatment with ganciclovir, after one month with intravenous therapy viral load persisted positive (42400 IU/ml). One study of resistance showed that was resistant to ganciclovir, so began treatment with intravenous foscarnet. This drug achieved negativizar viral load, so the treatment was discontinued, continuing with fortnightly controls viral load. After two months without treatment, viral load increased to 13665 IU/ml, why was requested to Pharmacy Service the off-label use of leflunomide, with the intention that use oral therapy, instead of intravenous therapy. The patient was treated with valganciclovir until have the authorization of use of leflunomide, although unanswered, since in March 2015, at the start of leflunomide treatment the patient had a viral load of 17344 IU/ml.

The initial regimen was 100 mg of leflunomide daily for the first five days, followed by 20 mg every 12 hours. After fifteen days of treatment viral load had fallen to 531 IU/ml, becoming undetectable in one month. After four months of treatment the patient remains with undetectable viral load without having any adverse effect associated with it.

Conclusion: our case is an example where the use of leflunomide in CMV infection resistant to other therapies is an effective and convenient alternative for patients because it keeps undetectable viral load with an oral therapy without having to enter the hospital for intravenous treatment.

KEYWORDS

Infection; Cytomegalovirus; Resistant; Leflunomide

Introducción

La infección por citomegalovirus (CMV), está producida por un virus de la familia herpes, que tiene la capacidad de mantenerse latente en el organismo. Su activación está inducida por muchos factores presentes en los receptores de trasplantes, como por ejemplo el uso de inmunosupresores y la inflamación sistémica¹. Esta infección es una de las complicaciones más habituales en pacientes trasplantados, que puede desembocar en el fallecimiento del paciente debido a un fallo multiorgánico.

La mayoría de los pacientes responden al tratamiento estándar intravenoso basado en el uso de ganciclovir, o su profármaco oral (valganciclovir). El mecanismo de acción de ambos es inhibir la replicación del CMV, ya que son un nucleósido análogo de la 2'-deoxiguanosina. En los casos de pacientes no respondedores a ganciclovir existe como alternativa el tratamiento con foscarnet, que también inhibe la replicación del virus por otro mecanismo distinto. Sin embargo teniendo en cuenta el perfil tóxico de este último fármaco no todos los pacientes son subsidiarios de ser tratados con él, o bien no responden a foscarnet, lo que hace que tengan una mal pronóstico.

Actualmente se están desarrollando nuevas alternativas frente al CMV, como es el caso de maribavir^{2,3}. Este medicamento parece ser activo frente las cepas de CMV que presentan la mutación en el gen UL97⁴, encargado de sintetizar la proteína quinasa que necesita ganciclovir para sufrir su primera fosforilación y convertirse en activo contra el CMV. Por lo tanto, todas las cepas que tengan presente esta mutación son resistentes a la terapia con ganciclovir, pero no necesariamente lo son a otras terapias como foscarnet o cidofovir⁵.

El inconveniente que presenta maribavir es que al estar en fases tempranas de estudio, es difícil acceder a él. Es por eso que es tan importante poder tener otro tratamiento alternativo, como por ejemplo el inmunomodulador leflunomida, de administración oral.

Existen escasas referencias, la gran mayoría 'cases-reports', que demuestran que el uso de leflunomida en pacientes trasplantados de órganos sólidos infectados por CMV y resistentes a las terapias estándares consigue negativizar la carga viral a largo plazo sin necesidad de terapia intravenosa^{6,7}. El mecanismo de acción de leflunomida frente al CMV parece ser la interferencia en la síntesis de pirimidinas.

Nuestro objetivo es describir el caso de una paciente con trasplante bipulmonar y recidiva de infección por CMV en la cual el uso de leflunomida permite llegar a niveles indetectables de carga viral con una adecuada tolerancia al tratamiento.

Descripción del caso

Mujer de 22 años, trasplantada bipulmonar en marzo del 2014 debido a una fibrosis quística. El donante pre-

sentaba serología para CMV positiva, mientras que para el receptor fue negativa. A los pocos días del trasplante se inició profilaxis con ganciclovir, y posteriormente cuando la paciente toleraba la vía oral se pasó a valganciclovir. Los controles de la carga viral durante la profilaxis fueron negativos en el receptor hasta el 6º mes después del trasplante, en que sin suspender la profilaxis se detectó carga viral en los controles (2.090 UI/ml). La paciente ingresó en nuestro Hospital e inició tratamiento intravenoso con ganciclovir; sin embargo al mes del inicio con la terapia intravenosa persistía la carga viral positiva e incluso fue en aumento hasta valores de 42.400 UI/ml. Debido a esto, se le realizó un estudio de resistencias, resultando que era resistente a ganciclovir, por lo que se cambió a foscarnet. Con este fármaco se consiguió negativizar la carga viral, no sin presentar ciertos efectos adversos como hipomagnesemia. Este hecho hizo que se tuviera que modificar el tratamiento inmunosupresor, cambiando ciclosporina por everolimus, ya que el primero puede producir esa misma alteración⁸.

Cuando se consiguió negativizar la carga viral con foscarnet se suspendió el tratamiento, realizándole controles quincenales.

A los dos meses sin tratamiento se observó como la carga viral había aumentado hasta 13.665 UI/ml, momento en el que se solicitó al Servicio de Farmacia la tramitación del uso compasivo de maribavir, con la intención de que la paciente recibiera terapia oral en lugar de intravenosa.

Mientras que se realizaban las gestiones oportunas para conseguir maribavir, la paciente empezó tratamiento otra vez con valganciclovir oral. Puesto que se preveía retraso en obtener maribavir, y dada la urgencia del caso, los médicos encargados de la paciente se plantearon el uso fuera de ficha técnica de leflunomida. Esta solicitud fue informada por parte del Servicio de Farmacia a la Dirección Médica del Hospital, la cual autorizó el uso de leflunomida en esta paciente.

Una vez estuvo disponible leflunomida para iniciar el tratamiento, se suspendió el valganciclovir. En este momento (marzo del 2015) la paciente presentaba una carga viral de 17.344 UI/ml. La pauta inicial fue de 100 mg al día durante los cinco primeros días, seguido de 20 mg cada 12 horas. A los quince días del inicio del tratamiento la carga viral había disminuido hasta 531 UI/ml, volviéndose indetectable al mes. Después de seis meses del inicio con leflunomida la paciente mantiene la carga viral indetectable sin presentar ningún efecto adverso al fármaco.

Conclusión

Teniendo en cuenta la evolución de nuestra paciente durante el tratamiento, podemos concluir que leflunomida puede ser considerada una opción para pacientes trasplantados con mala expectativa de vida debido a una

infección por CMV resistente a otras terapias, ya que mantiene indetectable la carga viral con una terapia oral, sin necesidad de ingresar en el Hospital para tratamiento intravenoso. Estos datos coinciden con los de los estudios publicados sobre el tema.

Nota: Todos los autores declaran que no existe ningún tipo de conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Díaz-Alersí R, López-Álvaro J, Díaz-Torres I, Gil-Cebrián J, Chover A.J, Esquinas M.T, Fernández-Ruiz A. Enfermedades infecciosas. Antibioterapia. En: Luis Miguel Torres Morera. Tratado de cuidados críticos y emergencias. Tomo II. 1ª Ed. Madrid: Arán Ediciones S.L; 2002. p. 1329-75.
2. Winston D.J, Saliba F, Blumberg E, Abouljoud M, Garcia-Diaz J.B, Goss J.A et al. Efficacy and safety of maribavir dosed at 100 mg orally twice daily for the prevention of cytomegalovirus disease in liver transplant recipients: A randomized, double-blind, multicenter, controlled trial. *Am J of Transplant.* 2012;12(11):3021-30.
3. Chous S, Hakki M, Villano S. Effects on marivabir susceptibility of cytomegalovirus UL97 kinase ATP binding region mutations detected after drug exposure in vitro and in vivo. *Antiviral Res.* 2012;95(2):88-92.
4. Marcos M.A. Estudios de resistencias. ¿Cuándo están indicados? *Enferm Infecc Microbiol Clini.* 2011;29(Supl 6):24-7.
5. Price N.B, Prichard M.N. Progress in the development of new therapies for herpesvirus infections. *Curr Opin Viro.* 2011;1(6):548-54.
6. Ciszek M, Mucha K, Foronczewicz B, Chmura A, Paczek L. Leflunomide as a rescue treatment in ganciclovir-resistant cytomegalovirus infection in a seronegative renal transplant recipient – a case report. *Ann Transplant.* 2014;19:60-3.
7. Verkaik NJ, Hoek R.A.S, Van Bergeijk H, Van Hal P.Th.W, Schipper M.E.I, Pas S.D et al. Leflunomide as part of the treatment for multidrug-resistant cytomegalovirus disease after lung transplantation: case report and review of the literature. *Transpl Infect Dis.* 2013;15(6):E243-9.
8. AGENCIA ESPAÑOLA DEL MEDICAMENTO Y PRODUCTO SANITARIOS. Ficha Técnica de: Sandimmun®. Novartis Farmacéutica, S.A. [Acceso en Abril 2015]. Disponible en: www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/60320/FT_60320.pdf.

Isabel Gómez Valbuena, Daniele Alioto, Olga Serrano Garrote y José Miguel Ferrari Piquero

Servicio de Farmacia. Hospital Universitario 12 de Octubre.

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: isa_gv@hotmail.com
(Isabel Gómez Valbuena).

Recibido el 1 de noviembre de 2015; aceptado el 9 de diciembre de 2015.

DOI: 10.7399/fh.2016.40.1.10161

Cómo citar este artículo/How to cite this article:

Prado Mel E, Gil López M. Neumonitis intersticial por mesalazina en paciente con colitis ulcerosa. Farm Hosp. 2016;40(1):55-57.



Neumonitis intersticial por mesalazina en paciente con colitis ulcerosa

Mesalazine-induced interstitial pneumonitis in patients with ulcerative colitis

Introducción

La mesalazina (5-ASA) y la sulfasalazina (sulfapiridina más 5-ASA) son aminosalicilatos ampliamente utilizados en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII). La mayoría de los efectos secundarios en el caso de la sulfasalazina han sido atribuidos a uno de sus metabolitos, la sulfapiridina, y no a la mesalazina. Sin embargo, existen algunos casos publicados que asocian la toxicidad pulmonar a la administración de mesalazina¹. Las enfermedades pulmonares intersticiales difusas (EPID) constituyen un grupo de afecciones con manifestaciones clínicas, radiológicas y funcionales respiratorias similares; la etiología de las EPID es muy variada, solo en un 35% de los casos suele identificarse el agente causal. Las EPID por fármacos son relativamente frecuentes².

Las manifestaciones clínicas más frecuentes son la disnea de esfuerzo y la tos; generalmente la disnea es progresiva, por lo que el paciente no es consciente de su estado hasta las 2 o 3 semanas, desde el inicio de la sin-

tomatología. Hasta en un 15% de los casos la primera pista para el diagnóstico de patología intersticial es la alteración de la función pulmonar³. Habitualmente, la sospecha de que sea un fármaco el que puede estar provocando la situación clínica de neumonitis intersticial se produce cuando se descartan otras causas más frecuentes y otros procesos, como los neoplásicos.

Caso

Varón de 63 años, exfumador de menos de 5 cigarrillos al día con abandono del hábito tabáquico hace más de 10 años. Diagnosticado de colitis ulcerosa dos meses antes, había iniciado tratamiento con mesalazina oral (2 g cada 12 h durante el primer mes), siendo esta dosis reducida a 1 g cada 12 h tras estabilización de la patología digestiva. Acude a la puerta de Urgencias con un cuadro de tos y disnea tras haber realizado durante 10 días tratamiento antibiótico con moxifloxacino (400 mg cada 24 h), y claritromicina (500 mg cada 12 h), por diagnóstico previo de neumonía incipiente y empeoramiento del cuadro. Se le realiza una auscultación, con presencia de crepitantes secos, y una placa de tórax, en la que aparecen infiltrados intersticiales con un patrón difuso bilateral. Se observa en la analítica una leve leucocitosis (11.100 leucocitos con 6% cayados) y una PCR en 18 mg/L. Se le realiza un TAC (tomografía axial computarizada) de urgencias en la que se observa la presencia de lesiones pulmonares compatibles con Enfermedad Intersticial Difusa Crónica (EPID); se habla con el Servicio de Neumología y se decide su ingreso para estudio.



Figura 1. Radiografía de tórax realizada al ingreso en urgencias en la que se observa un patrón intersticial.

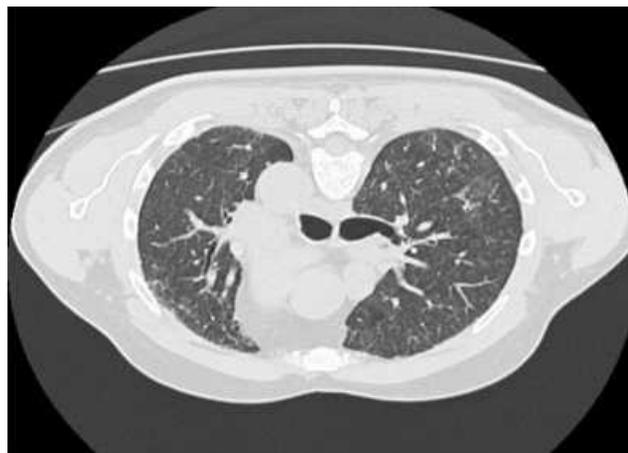


Figura 2. Corte de TAC en el que se observan áreas de fibrosis.

Durante el ingreso se le realiza una broncoscopia con toma de varias muestras (biopsia endobronquial, biopsia aspirado bronquial, biopsia cepillado bronquial) para análisis anatomopatológico, cuyos resultados ponen de manifiesto la ausencia de células neoplásicas y la presencia en la biopsia transbronquial de fibrosis leve y edema, con resto de biopsias sin hallazgos de interés. Se le realiza un estudio espirométrico, dando como resultado un patrón restrictivo con una FEV1 del 75% y una relación FEV1/FVC del 84% (FVC: 65%). Para descartar la patología infecciosa se solicita un cultivo microbiológico del aspirado bronquial, dando como resultado una flora normal y negativo para micobacterias. Se le realiza también un Mantoux que sale negativo, descartándose por tanto la infección por *Mycobacterium tuberculosis*. Tras descartar enfermedades de origen infeccioso y neoplásico, se realiza una búsqueda bibliográfica en Pubmed con el objetivo de poder encontrar otros factores relacionados con el paciente que pudiesen estar implicados en el desarrollo de la neumopatía, utilizando como criterio de búsqueda, "Pulmonary injury" and "Mesalazine", encontrando en la literatura científica varios casos que relacionan la mesalazina con la aparición de neumopatías intersticiales. Ante tales hallazgos, y tras consultar con el Servicio de Digestivo, se decide la retirada de la mesalazina y el alta del paciente por su estabilidad clínica respiratoria con seguimiento ambulatorio.

Tras un mes de la retirada del fármaco, se revisa al paciente en consulta, observando mejoría clínica de la disnea, desaparición auscultatoria de crepitantes y evolución positiva del patrón espirométrico, solicitando TAC de control a los seis meses posteriores a la retirada del fármaco, el cual da como resultado la desaparición de áreas de panalización y signos de fibrosis pulmonar.

Discusión

El uso de aminosalicilatos en la EI es está basado en ensayos clínicos controlados, desarrollados en la década de los años setenta. En el caso de los aminosalicilatos tópicos u orales son los fármacos de elección en el tratamiento de la colitis ulcerosa leve a moderada⁴. La incidencia de enfermedad pulmonar intersticial en pacientes que sufren EI no se conoce sin embargo, se sabe que más del 50% de los pacientes que padecen EI tienen alteraciones de la función pulmonar sin hallazgos clínicos ni radiológicos. Los pacientes en tratamiento con sulfasalazina o mesalazina pueden desarrollar enfermedad pulmonar intersticial como reacción a la medicación⁵. Las alteraciones pulmonares, como la neumonitis por fibrosis, solo están recogidas como reacciones "muy raras" en la ficha técnica de algunas de las presentaciones de mesalazina disponibles en el mercado, complicando la identificación de los posibles casos⁶. Existen en la bibliografía varios artículos publicados en los que

se relaciona el desarrollo de alteraciones pulmonares en pacientes con EI, como nuestro caso, y la administración de mesalazina; sin embargo, un factor que puede condicionar la identificación del cuadro como una reacción adversa a la mesalazina es el comienzo de los síntomas tras el inicio del tratamiento, ya que aunque en algunos casos existe una secuencia temporal razonable, como el caso publicado por Alskaf en 2013⁷, en el que el paciente desarrolla un cuadro respiratorio a los diez días de iniciar el tratamiento, existen por el contrario otros casos reportados en los que el inicio del compromiso respiratorio se da a los tres meses⁸, como el nuestro o incluso después de siete años de tratamiento⁹.

En nuestro caso, aplicamos el algoritmo de Karch-Lasagna¹⁰ para establecer la relación entre la fibrosis pulmonar y la mesalazina, estableciéndose como "probable", ya que debido al riesgo que suponía reintroducir el fármaco de nuevo, no pudimos comprobar si los efectos reaparecían al reiniciar el tratamiento.

Concluimos por tanto que la mesalazina es un fármaco que produce neumopatías, por lo que es fundamental el conocimiento de esta reacción adversa por parte de los profesionales sanitarios, para poder detectarla a tiempo y no exponer al paciente a demasiadas pruebas invasivas en busca de otras etiologías.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Tanikawa K, Sugiyama K, Matsuyama H, Nakao H, Kohno K, Komuro Y et al. Mesalazine-Induce Eosinophilic Pneumonia. *Respiration*. 1999;66(1):69-72.
2. Demetds M, Wells AM, Antó JM, Costobel U, Hubbard R, Cullinon P et al. Interstitial lung disease: an epidemiological overview. *Eur Respir J*. 2001;18(Suppl 32): 2S-16S.
3. Bollo de Miguel E, García Romero de Tejada JA, Juárez Morales C, Muñoz González F. Neumonías intersticiales idiopáticas. *Arch Bronconeumol*. 2011;47(Supl 8):15-19.
4. Gomollón F, García-López S, Sicilia B, Gisbert JP, Hinojosa. Guía clínica GETECCU del tratamiento de la colitis ulcerosa elaborada con la metodología GRADE. *Gastroenterol Hepatol*. [revista en internet] 2012 [citado 01/09/2015]; 38(8): e1-e47. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.gastrohep.2012.11.001>
5. Vennera MC, Picado C. Manifestaciones pulmonares de las enfermedades inflamatorias intestinales. *Arch Bronconeumol*. 2005;41(2): 93-8.
6. AEMPS: Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS – CIMA [Internet]. Madrid: Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios; [citado 9/09/2015]. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detallesForm>
7. Alskaf E, Aljoudeh A, Edenboroug F. Mesalazine-induced lung fibrosis. *BMJ Case Rep*. [revista en internet] 2013 [citado 15/10/2015]. Disponible en: <http://doi:10.1136/bcr-2013-008724>.
8. Sossai P, Cappellato MG, Stefani S. Can a drug-induced pulmonary hypersensitivity reaction be dose-dependent?. A case with mesalamine. *Mt Sinai J Med*. 2001;68(6):389-95.

9. Shindoh Y, Horaguchi R, Hayashi K, Suda Y, Iijima H, Shindoh C. A case of lung injury induced by long-term administration of mesalazine. *Nihon Kogyaku Gakkai Zasshi*. 2011; 49(11): 861-6.
10. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, *et al*. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther*. 1981;30(2): 239-45.

Elena Prado Mel¹ y Maria Gil López²

¹*Farmacéutica Especialista en Farmacia Hospitalaria. Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.*

²*Médica Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Servicio de Urgencias. Hospital Comarcal Nuestra Señora de la Merced. Osuna, Sevilla. España.*

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: elenapradomel@gmail.com
(Elena Prado Mel).

Recibido el 12 de noviembre de 2015; aceptado el 23 de diciembre de 2015.

DOI: 10.7399/fh.2016.40.1.10220

Cómo citar este artículo/How to cite this article:

- ∴ Andújar Mateos A, Matoses Chirivella C, Rodríguez Lucena FJ, Navarro Ruiz A.
- ∴ Individualización posológica de enoxaparina en un obeso extremo
- ∴ mediante la monitorización del factor anti-Xa. Farm Hosp. 2016;40(1):58-59.



Individualización posológica de enoxaparina en un obeso extremo mediante la monitorización del factor anti-Xa

Enoxaparin dosage in extreme obesity by monitoring anti-Xa factor

Sr. director:

El profesional sanitario se encuentra cada vez más con el reto de tratar a pacientes con índices de masa corporal (IMC) extremos. El problema principal a la hora de dosificar medicamentos en estos pacientes (IMC > 40 kg/m²) es que han sido excluidos de los ensayos clínicos y la información disponible es muy escasa. La dosificación inapropiada de fármacos en el paciente obeso puede incrementar el riesgo de fracaso terapéutico, así como la aparición de toxicidad. Estudios farmacocinéticos en esta población han demostrado que los volúmenes de distribución de fármacos lipófilos y el aclaramiento de fármacos hidrófilos pueden estar aumentados, hecho que no debe pasar desapercibido.

Descripción del caso

Varón de 52 años, 240 kg de peso e IMC de 74 kg/m², que ingresó en el hospital con diagnóstico de ictus isquémico. Como antecedentes patológicos de interés, el paciente presentó en el pasado un tromboembolismo

venoso profundo, razón por la cual le fue prescrita terapia anticoagulante domiciliaria con Rivaroxabán.

Desde el Servicio de Urgencias se plantea la posibilidad de realizar al paciente un tratamiento fibrinolítico con alteplasa. Sin embargo, tras la exploración se desestimó dicha intervención, ya que el paciente se encontraba en estado límite del intervalo temporal, presentaba 23 puntos en la escala NIHSS (National Institute of Health Stroke Scale) y se desconocía la hora de la última toma de Rivaroxabán.

Tras su ingreso en UCI para monitorización y vigilancia neurológica, se decidió iniciar tratamiento con enoxaparina como terapia anticoagulante. Para ello, el Servicio de Medicina Intensiva se puso en contacto con el Servicio de Farmacia con el fin de conocer la posología más adecuada dada la situación de obesidad extrema² (IMC > 40 kg/m²).

Por razones de seguridad, dada la escasez de datos al respecto, se decidió iniciar el tratamiento a dosis de 0,7 mg/kg/12 h vía subcutánea (enoxaparina 160 mg/12 h) para evitar sangrados y por ser la dosis máxima evaluada en diversos ensayos clínicos³⁻⁵. Además, se estableció la monitorización del factor anti-Xa para establecer la dosis final⁶ (Tabla 1).

Transcurridas cuatro horas de la administración de la tercera dosis, la concentración de factor anti-Xa en sangre obtenida fue de 0,37 UI/mL. Al encontrarse entre 0,35-0,49 UI/mL se procedió a incrementar ≈10% la dosis (170 mg/12 h). Cuatro horas después de la siguiente dosis, la concentración de factor anti-Xa fue 0,59 UI/mL, y a las 24 horas de 0,48 UI/mL. A la vista de ese resultado, se incrementó la dosis, llegando a 180 mg/12 h. Finalmente, la siguiente determinación obtuvo un valor de 0,84 UI/mL, situándonos dentro del rango terapéu-

Tabla 1. Ajuste de dosis recomendado en base al factor anti-Xa

Nivel factor anti-Xa (UI/mL)	¿Mantener siguiente dosis?	¿Cambio de dosis?	Repetir determinación factor anti-Xa
< 0,35	No	Incrementar 25%	4 h después de siguiente dosis
0,35 – 0,49	No	Incrementar 10%	4 h después de siguiente dosis
0,5 – 1-0	No	No	Día siguiente
1,1 – 1,5	No	Disminución 20%	Antes de la siguiente dosis
1,6 – 2,0	3 h	Disminución 30%	Antes y 4 h después de la siguiente dosis
> 2,0	No administrar dosis hasta factor anti-Xa ≤ 0,5 UI/mL	Disminución 40%	Antes de la siguiente dosis y cada 12 h, hasta < 0,5 UI/mL

*Adaptado de: Monagle P, Michelson AD, Bovill E, Andrew M. Antithrombotic Therapy in Children. Chest. 2001; 119 (1 Suppl): 344-70.

tico y fijando la dosis óptima para nuestro paciente en 0,75 mg/kg/12 h.

Discusión

Las dosis terapéuticas de enoxaparina propuestas en CHEST Guidelines 2012⁷ son 1 mg/kg/12 h o 1,5 mg/kg/24 h. En ellas se recomienda, además, comprobar la respuesta anticoagulante mediante la medición de la actividad anti-Xa, en pacientes obesos (grado 1C), cuyo rango terapéutico recomendado es de [0,6 -1,1 UI/mL]⁶. De recurrir a la monitorización de factor anti-Xa, la primera extracción habría de ser cuatro horas después de la administración de la tercera dosis. Sin embargo, teniendo en cuenta que las heparinas de bajo peso molecular (HBPM), como la enoxaparina, se concentran predominantemente en plasma con poca distribución al tejido adiposo, se inició a dosis inferiores.

La monitorización del factor anti-Xa se basa en que la actividad antitrombótica se consigue mediante la unión a la antitrombina III, la cual inhibe los factores Xa y la trombina (IIa), con mayor selectividad por el primero (2,7-4:1). Por ello, la actividad del factor anti-Xa puede ser utilizada para determinar el grado de anticoagulación en pacientes que reciben enoxaparina³.

La actividad anti-Xa de la enoxaparina depende del IMC en los pacientes que reciben tratamiento antitrombótico. Son muchas las guías que recomiendan la monitorización de dicho factor en pacientes con un peso superior a 190 kg, ante la falta de unas directrices formales a la hora de dosificar de manera óptima a esta población.

Una vez más se evidencia la necesidad de estudios que den lugar a un consenso a la hora de dosificar a estos pacientes, consiguiendo así paridad en los tratamientos, de los cuales se espera que sean efectivos y seguros.

Bibliografía

1. Gutiérrez-Fisac JL. Epidemiología de la obesidad. Universidad Autónoma de Madrid. Publicaciones JANO. 2002. Volumen 62 - Nº. 1418; 37-46.
2. Serra Soler G1, Galán Ramos N, Martínez-López I, Delgado Sánchez O, Quevedo Juanals J. Estudio de la dosificación de fármacos en los pacientes con obesidad mórbida. *Farm Hosp.* 2009 Nov-Dec;33(6):330-4.
3. Spinler SA, Inverso SM, Cohen M, Goodman SG, Stringer KA, Antman EM. Safety and efficacy of infractionated heparin versus enoxaparin in patients who are obese and patients with severe renal impairment: analysis from the ESSENCE and TIMI 11B studies. *Am Heart J.* 2003 Jul;146(1):33-41.
4. Bazinet A, Almanric K, Brunet C, Turcotte I, Martineau J, Caron S, et al. Dosage of enoxaparin among obese and renal impairment patients. *Thromb Res.* 2005;116(1):41-50.
5. Freeman AL, Pendleton RC, Rondina MT. Prevention of venous thromboembolism in obesity. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2010 Dec;8(12):1711-21.
6. Levine L, Pallme N, Angelotti E, Shiltz D. Analysis of Anti-Xa Concentrations in Patients on Treatment Dose Enoxaparin: A Retrospective Chart Review. *Adv Pharmacol Pharm.* 2013; 1(2): 37-41
7. Garcia DA, Baglin TP, Weitz JI, Samama MM. Parenteral anticoagulants: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012 Feb;141(2 Suppl):e24S-43S.
8. Lazzarini L, Novelli A, Marzano N, Timillero L, Fallani S, Viola R, et al. Regional and systemic prophylaxis with teicoplanin in total knee arthroplasty: a tissue penetration study. *J Arthroplasty.* 2003;18:342-6.
9. Pea F, Furlanut M, Stellini R, Bonardelli S, Signorini L, Pavan F, et al. Pharmacokinetic-pharmacodynamic aspect of antimicrobial prophylaxis with teicoplanin in patients undergoing major vascular surgery. *Int J Antimicrob Agents.* 2006;27:15-9.

Arantxa Andújar Mateos, Carmen Matoses Chirivella,
Francisco José Rodríguez Lucena y Andrés Navarro Ruiz

Servicio de Farmacia, Hospital General Universitario de Elche.

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: arantxa.ambg@gmail.com
(Arantxa Andújar Mateos).

Recibido el 11 de diciembre de 2015; aceptado el 24 de diciembre de 2015.

DOI: 10.7399/fh.2016.40.1.10433



DOI:10.7399/fh.2016.40.1.10459

Revisores de originales publicados 2015

El Comité de Redacción de Farmacia Hospitalaria agradece a todas las personas que a lo largo del año 2015 han colaborado de manera desinteresada en realizar revisión por pares de los artículos recibidos. A continuación se relacionan:

Nombre	Apellidos	Centro de trabajo
Carmelo	Aguirre Gómez	Hospital de Galdakao - Unidad de Farmacovigilancia de la Comunidad Autónoma Vasca
Azucena	Aldaz Pastor	Clínica Universitaria de Navarra - Farmacia
Emilio	Alegre del Rey	Hospital Universitario de Puerto Real - Farmacia
Rosendo	Almendros Muñoz	Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid
José María	Alonso Herreros	Hospital General Universitario Reina Sofía (Murcia) - Farmacia
Héctor	Alonso Ramos	Hospital Universitario de Gran Canaria - Dr. Negrín
Rosa	Antón Torres	Hospital General de Elche - Farmacia
Irene	Aquerreta González	Clínica Universidad de Navarra. Pamplona - Farmacia
Vera Lucía	Áreas del Águila	Sescam
Silvia	Artacho Criado	Hospital Nuestra Sra. de Valme - Farmacia
Rocío	Asensi Díez	Hospital Regional Universitario de Málaga (Antiguo Carlos Haya)
María Dolores	Aumente Rubio	Hospital Universitario Reina Sofía - Servicio de Farmacia
Teresa	Aznar	-
Teresa	Bermejo Vicedo	Hospital Ramón y Cajal (Madrid)
Cristina	Bravo Lázaro	Hospital Universitario de Fuenlabrada
Amparo	Burgos San José	Hospital General Universitario de Alicante - Farmacia
Fernando	Busto Fernández	Complejo Hospitalario Universitario A Coruña - Farmacia
Beatriz	Calderón Hernanz	Hospital Son Llatzer - Farmacia
Miguel Ángel	Calleja Hernández	Hospital Virgen de las Nieves - Farmacia
Francisco Javier	Carrera Hueso	Hospital Dr. Moliner
Mónica	Cholvi Llovell	-
Eduardo	Climent Grana	Departamento de Salud. Alicante - Hospital General Universitario Servicio de Farmacia
David	Conde Estévez	Parc de Salut Mar. Barcelona
Cristina L.	Crespo Martínez	Hospital Ntra. Sra. Guadalupe
Natalia	Creus Baró	Hospital Clinic - Farmacia
María de Carmen	Dávila Pousa	Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra
Ana	De Lorenzo Pinto	-
Francisco J.	De Abajo Iglesias	Agencia Española del Medicamento - División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia. Subdirección
Olga	Delgado Sánchez	Hospital Son Espases. Palma de Mallorca
Eva	Delgado Silveira	Hospital Universitario Ramón y Cajal
M ^a Sacramento	Díaz Carrasco	Virgen de la Arrixaca
Raúl	Diez Fernández	Hospital Univ. de Getafe - Farmacia
Goretti	Durán Piñeiro	Complejo Hospitalario Universitario de Santiago - Servicio de Farmacia
Francisco José	Farfán Sedano	-
Rosa	Farré Riba	Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona - Farmacia
Vicente	Faus Felipe	Agencia Sanitaria Costa del Sol - Aig Farmacia y Nutrición

Revisores de originales publicados 2015

Nombre	Apellidos	Centro de trabajo
Eurne	Fernández de Gamarra Martínez	Hospital de la Santa Creu i Sant Pau
Elia María	Fernández Villalba	Centro Sociosanitario la Cañada
María José	Fernández-Megía	Hospital Universitario La Fé - Servicio de Farmacia
M ^a Dolores	Fraga Fuentes	Hospital General la Mancha Centro. Alcázar de San Juan. Ciudad Real
Carmen	Gallego Fernández	Hospital Materno Infantil - Farmacia
Marta	García Palomo	Hospital Virgen de la Salud
Milagros	García Peláez	Hospital Parc Tauli. Sabadell
Pedro	García Salom	Servicio Valenciano de Salud. Hospital Vega Baja. Orihuela - Servicio de Farmacia
		Universidad Miguel Hernández. - Dto. Farmacia y Tecnología Farmacéutica
Raquel	García Sánchez	Hospital General Univ. Gregorio Marañón - Servicio de Farmacia
María José	García Sánchez	Universidad de Salamanca - Facultad de Farmacia
M ^a Victoria	Gil Navarro	Hospital Gral. Virgen del Rocío
M ^a Ángeles	Gil Lemus	Hospital de Cruces - Farmacia
Álvaro	Giménez Manzorro	Hospital Gregorio Marañón. Madrid
Jordi	Ginés Rubio	Hospital Son Dureta - Farmacia
María Teresa	Gómez de Travededo Calvo	Hospital del Sas de Jerez - Farmacia
Sonia	González Costas	-
María Dolores	Guerrero Aznar	Hospital Virgen Macarena - Farmacia
Monica	Guillot Morales	Hospital Son Espases - Oncología
José María	Gutiérrez Urbón	Sergas
Francisco José	Hidalgo Correas	Hospital Severo Ochoa - Farmacia
Olatz	Ibarra Barrueta	Hospital de Galdakao. Galdakao
M Luisa	Iglesias Lepine	Hospital de Sabadell. Corporación Sanitaria y Universitaria Parc Tauli
Aitziber	Illaro Uranga	Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander
Rocío	Jiménez Galán	-
Juan Carlos	Juárez	Hospital Valle Hebrón - Farmacia
Alicia	Lázaro López	Hospital Universitario de Guadalajara
Unax	Lertxundi Etxebarria	-
Eduardo	López Briz	Hospital Universitario y Politécnico La Fé. Valencia
M ^a Carmen	López Cabezas	Hospital Clinic i Provincial. Barcelona
Luis	López Fernández	Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón, Hospital General Universitario Gregorio Marañón
María Ángeles	López-Montenegro Soria	Hospital Universitario Dr. Peset - Pharmacy
Fernando	Marcotegui Ros	Hospital Virgen del Camino - Farmacia
Luis	Margusino Framiñán	Complejo Hospitalario Universitario A Coruña
Roberto	Marín Gil	Servicio Andaluz de Salud
Juan Francisco	Marín Pozo	-
María Luisa	Martín Barbero	-
Noemi	Martínez López de Castro	-
José Manuel	Martínez Sesmero	Hospital Virgen de la Salud. Toledo
Iciar	Martínez-López	Son Dureta Hospital - Pharmacy department
Patricio	Mas Serrano	Hospital de Alicante - Farmacia
Javier	Mateu de Antonio	Hospital del Mar - Farmacia
Xavier	Milara Paya	Hospital Arnau de Vilanova. Valencia
Emilio	Molina Cuadrado	Hospital Torrecardenas
Teresa	Molina García	Hospital Universitario de Getafe
Emilio	Monte Boquet	Hospital La Fé - Farmacia
Inés	Montes Escalante	-
Bruno	Montoro Ronsano	Hospital Vall D'hebron - Farmacia
M ^a Estela	Moreno Martínez	Hosp- Sta. Creu i Sant Pau - Servei de Farmàcia
Ana	Moya Gil	Hospital Univ. Dr. Peset

Revisores de originales publicados 2015

Nombre	Apellidos	Centro de trabajo
Herminia	Navarro Aznárez	-
Andrés	Navarro Ruiz	Hospital General Universitario de Elche - Farmacia
Rosario	Olivera Fernández	Estructura Organizativa de Gestión Integrada. Pontevedra
Ana	Ortega Eslava	Clínica Universidad de Navarra - Farmacia
Luis	Ortega Valin	Hospital de León - Farmacia
Juan José	Ortiz de Urbina González	Complejo Asistencial Universitario de León (León)
M ^a José	Otero López	Hospital Univ. Salamanca. Salamanca
Adolfo	Paradela Carreiro	
Carles	Pardo	Hospital de Granollers - Farmacia
Juan Carlos	Pérez Pons	Hospital Arnau de Vilanova-Lliria. Hospital de Liria - Servicio Farmacia departamento de Salud Arnau de Vilanova-Lliria
Ana	Pérez Plasencia	Hospital Univ. Josep Trueta - Farmacia
Guadalupe	Piñeiro Corrales	Jefe de Servicio de Farmacia Hospitalaria. Estructura Organizativa de Xestión de Vigo. Sergas
Begoña	Porta Oltra	Hospital Universitario Dr. Peset - Farmacia
María Teresa	Pozas del Río	Hospital del Niño Jesús - Farmacia
Esperanza	Quintero Pichardo	Hospital General Rio Tinto
Teresa	Requena Caturla	Subdirección de Compras de Farmacia y Productos Sanitarios - Servicio Madrileño de Salud
Rosa M ^a	Romero Jiménez	Hospital Gregorio Marañón
Cristina	Roure Nuez	-
Nuria	Rudi Sola	Corporació Sanitària Parc Taulí
Vicente	Ruiz García	-
Javier	Sáez de la Fuente	Hospital Infanta Leonor. Madrid
Ferrán	Sala Piñol	Hospital Germans Trias i Pujol - Farmacia
Alejandro	Santiago Perez	Hospital Clínico San Carlos. Madrid
Javier	Sanz Valero	Universidad de Alicante (Alicante)
José M.	Seller Losada	-
Mariola	Sirvent Ochando	Clínica Vistahermosa. Alicante
Enrique	Soler Company	Hospital Arnau de Vilanova
Dolors	Soy Muner	Hospital Clinic Barcelona - Farmacia
Ana	Such Díaz	Hospital Infanta Leonor. Madrid
Jaime	Torelló Iserte	Centro Andaluz de Farmacovigilancia. Hospital Universitario Virgen del Rocío - Farmacología Clínica
María Teresa	Torrecilla Junyent	Hospital Clínico Universitario de Valencia - Farmacia
Marisol	Ucha Sanmartín	Estructura Organizativa de Gestión Integrada. Vigo
Cristina	Vázquez López	Complejo Hospitalario Universitario de Vigo
Amparo	Vázquez Polo	Hospital Universitari i Politècnic La Fé - Servicio de Farmacia
José Manuel	Ventura Cerdá	Hospital Dr. Peset
M ^a Nieves	Vila Clérigues	Hospital Universitario y Politécnico La Fé. Valencia.

INFORME SOBRE EL PROCESO EDITORIAL INTERNO DE LA REVISTA EN 2015

N.º trabajos recibidos:	109
N.º trabajos Aceptados:	61
N.º medio de revisores por artículo:	2,10
Tiempo medio de recepción a revisión (días):	19
Tiempo medio en realizarse revisiones (días):	99,28
Tiempo medio aceptación/publicación (días):	39,93