

# Farmacia

# HOSPITALARIA

Volumen 38. Número 1. Enero-Febrero 2014

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

Versión completa de la revista en [www.sefh.es](http://www.sefh.es) y [www.farmaciahospitalaria.grupoaulamedica.com](http://www.farmaciahospitalaria.grupoaulamedica.com)

## Originales

- 1 **Estudio bibliométrico de producción y consumo de la revista Farmacia Hospitalaria (2004-2012)**  
*J. Sanz-Valero, V. Tomás-Casterá y V. Tomás-Gorritz*
- 9 **Quality of prescription of high-alert medication and patient safety in pediatric emergency**  
*V. Vieira de Melo, M. S. Neves Costa y A. Queiroz Soares*
- 18 **Evaluación preventiva de riesgos en la incorporación de nuevos medicamentos a la práctica asistencial: una propuesta metodológica**  
*Luis Sánchez-Rubio Ferrández, Concepción Esteban Alba, Ismael Escobar Rodríguez, Ana Such Díaz, Nelida Barrueco Fernández y Javier Sáez de la Fuente*
- 25 **Análisis comparativo de la seguridad de la triple terapia con telaprevir entre pacientes mono infectados por VHC y coinfectados por VIH**  
*C. Sangrador Pelluz, F. J. Maiques Llácer y E. Soler Company*
- 30 **Estudio de utilización de boceprevir y telaprevir para el tratamiento de la hepatitis C crónica**  
*P. Marrero-Álvarez, I. Gil-Gómez, E. Monte-Boquet, L. Lorente-Fernández y J. L. Poveda-Andrés*
- 38 **Monitorización terapéutica de la digoxina en pacientes con insuficiencia cardíaca: comparación entre dos métodos analíticos**  
*Isabel Cristina Medeiros Barros, Elis Marra da Madeira Freitas, Salvador Rassi, Wilsione José Carneiro, Caroline Rego Rodrigues, Tereza Cristina de Deus Honório, Leonardo de Souza Teixeira, Vania Rodríguez y Luiz Carlos da Cunha*
- 44 **Seguridad de boceprevir y telaprevir en la práctica clínica habitual**  
*R. López-Sepúlveda, C. Fernández-López, C. García Collado, A. Jiménez Morales, C. Valencia Soto y M. Á. Calleja Hernández*
- 50 **Evaluación de la efectividad y seguridad de Dietas de Muy Bajo Contenido Calórico en pacientes obesos**  
*M. Sáez Belló, C. Segarra Villaba, E. Gras Colomer, P. Frias Ruiz y M. Climente Martí*
- 57 **Recomendaciones para la preparación de medicamentos estériles en las unidades de enfermería**  
*C. López Cabezas*

## Comunicación breve

- 65 **Prescripción potencialmente inapropiada en pacientes hospitalizados con estudio comparativo entre la prescripción y realizada por internistas y geriatras**  
*A. J. Pardo-Cabello, S. Bermudo-Conde y V. Manzano-Gamero*

## Cartas al Director

- 69 **Mioclónicas cervicales en paciente en tratamiento con etanercept**  
*V. Domínguez Leñero, I. Sánchez-Martínez, M. E. Giménez-Cortés y F. Valiente-Borrego*
- 71 **Dosificación de cidofovir en un paciente crítico en hemodiafiltración continua venovenosa**  
*H. Anglada Martínez, E. Carcelero San Martín, P. Castro Rebollo y D. Soy Muner*
- 73 **Síndrome hemafagocítico secundario a la administración de Peg-interferón**  
*J. Ruiz Ramos*
- 75 **Déficit parcial de ornitina-carbamil-transferasa. A propósito de un caso**  
*M. Pellicer Corbí, C. Herranz Muñoz, G. Baldominos Utrilla y M. Fernández-Pacheco García-Valdecasas*
- 77 **Encefalopatía hiperamonémica en un paciente tratado con 5-fluorouracilo**  
*N. Barrueco, A. Such Díaz, J. Sáez de la Fuente y I. Escobar*





# 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.F.H.

#### Directora

Dra. Guadalupe Piñeiro Corrales

#### Responsable Área Publicaciones de la S.E.F.H.

D. Miguel Ángel Calleja Hernández

#### Comité Asesor

Dra. M<sup>a</sup> José Otero López

Dr. Eduardo López Briz

Dra. Olga Delgado Sánchez

Dra. Rosario Olivera Fernández

Dra. Azucena Aldaz Pastor

Dr. José Manuel Martínez Sesmero

Dr. Ramón Morillo Verdugo

Dra. M<sup>a</sup> Jesús Lamas

Dr. Benito García Díaz

Dr. Javier Sáez de la Fuente

Dr. Álvaro Giménez Manzorro

#### Consejo de Redacción

Está formado por la Junta Directiva de la S.E.F.H.

FARMACIA HOSPITALARIA

Correo electrónico: farmhosp@sefh.es

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](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.aulamedica.es](http://www.aulamedica.es)

Dep. Legal: M-39.835-2012

© Grupo Aula Médica, S.L. 2014

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 2014 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: 125,97 € (IVA incluido) • Institución: 318,91 € (IVA incluido)

- Por teléfono: 913 576 609
- Por fax: 913 576 521
- Por e-mail: [consuelo@grupoaulamedica.com](mailto:consuelo@grupoaulamedica.com)

[www.aulamedica.es](http://www.aulamedica.es)  
[www.libreriasaulamedica.com](http://www.libreriasaulamedica.com)



# Farmacia HOSPITALARIA

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

## JUNTA DE GOBIERNO SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACIA HOSPITALARIA

### **Presidente**

D. José Luis Poveda Andrés

### **Vicepresidente**

D. Miguel Ángel Calleja Hernández

### **Tesorera**

Dña. María Inmaculada Torre Lloveras

### **Secretaria**

Dña. Montserrat Pérez Encinas

### **Delegado Autonómico Andalucía**

D. Ramón Morillo Verdugo

### **Delegado Autonómico Aragón**

Dña. Reyes Abad Sazatornil

### **Delegado Autonómico Baleares**

Dña. Iciar Martínez López

### **Delegado Autonómico Canarias**

D. Héctor Alonso Ramos

### **Delegado Autonómico Cantabria**

Dña. Teresa Giménez Poderós

### **Delegado Autonómico Castilla y León**

Dña. M<sup>a</sup> del Pilar González Pérez

### **Delegado Autonómico Castilla-La Mancha**

Dña. Milagro Hernández Sansalvador

### **Delegado Autonómico Cataluña**

Dña. Elvira Gea Rodríguez

### **Delegado Autonómico Comunidad de Madrid**

Dña. Eva María Negro Vega

### **Delegado Autonómico Comunidad de Murcia**

Dña. Carmen Mira Sirvent

### **Delegado Autonómico Comunidad Valenciana**

D. José Luis Marco Garbayo

### **Delegado Autonómico Extremadura**

D. Luis Carlos Fernández Lisón

### **Delegado Autonómico Galicia**

Dña. Guadalupe Piñeiro Corrales

### **Delegado Autonómico La Rioja**

Dña. Rebeca Apiñaniz Apiñaniz

### **Delegado Autonómico Navarra**

Dña. Azucena Aldaz Pastor

### **Delegado Autonómico País Vasco**

Dña. M<sup>a</sup> Dolores Martínez García

### **Delegado Autonómico Principado de Asturias**

Dña. Ana Lozano Blázquez

### **Vocal de Residentes**

D. Juan Enrique Martínez de la Plata



# Farmacia HOSPITALARIA

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

## Sumario

Volumen 38. Número 1.  
Enero-Febrero 2014

### Originales

- 1 Estudio bibliométrico de producción y consumo de la revista Farmacia Hospitalaria (2004-2012)  
*J. Sanz-Valero, V. Tomás-Casterá y V. Tomás-Gorritz*
- 9 Calidad de las recetas de los medicamentos potencialmente peligrosos y la seguridad del paciente en urgencias pediátricas  
*V. Vieira de Melo, M. S. Neves Costa y A. Queiroz Soares*
- 18 Evaluación preventiva de riesgos en la incorporación de nuevos medicamentos a la práctica asistencial: una propuesta metodológica  
*Luis Sánchez-Rubio Ferrández, Concepción Esteban Alba, Ismael Escobar Rodríguez, Ana Such Díaz, Nelida Barrueco Fernández y Javier Sáez de la Fuente*
- 25 Análisis comparativo de la seguridad de la triple terapia con telaprevir entre pacientes mono infectados por VHC y coinfectados por VIH  
*C. Sangrador Pelluz, F. J. Maiques Llácer y E. Soler Company*
- 30 Estudio de utilización de boceprevir y telaprevir para el tratamiento de la hepatitis C crónica  
*P. Marrero-Álvarez, I. Gil-Gómez, E. Monte-Boquet, L. Lorente-Fernández y J. L. Poveda-Andrés*
- 38 Monitorización terapéutica de la digoxina en pacientes con insuficiencia cardíaca: comparación entre dos métodos analíticos  
*Isabel Cristina Medeiros Barros, Elis Marra da Madeira Freitas, Salvador Rassi, Wilson José Carneiro, Caroline Rego Rodrigues, Tereza Cristina de Deus Honório, Leonardo de Souza Teixeira, Vania Rodríguez y Luiz Carlos da Cunha*
- 44 Seguridad de boceprevir y telaprevir en la práctica clínica habitual  
*R. López-Sepúlveda, C. Fernández-López, C. García Collado, A. Jiménez Morales, C. Valencia Soto y M. Á. Calleja Hernández*
- 50 Evaluación de la efectividad y seguridad de Dietas de Muy Bajo Contenido Calórico en pacientes obesos  
*M. Sáez Belló, C. Segarra Villaba, E. Gras Colomer, P. Frias Ruiz y M. Climente Martí*
- 57 Recomendaciones para la preparación de medicamentos estériles en las unidades de enfermería  
*Ana M.ª Martín de Rosales Cabrera, Carmen López Cabezas, M.ª Sagrario Pernía López, Carmela Dávila Pousa, M.ª Nieves Vila Clérigues, José María Alonso Herreros, Pedro García Salom y Ana Lozano Blázquez*

### Comunicación breve

- 65 Prescripción potencialmente inapropiada en pacientes hospitalizados con estudio comparativo entre la prescripción y realizada por internistas y geriatras  
*A. J. Pardo-Cabello, S. Bermudo-Conde y V. Manzano-Gamero*

## Sumario *(cont.)*

Volumen 38. Número 1.  
Enero-Febrero 2014

### Cartas al director

- 69 Mioclonias cervicales en paciente en tratamiento con etanercept  
*V. Domínguez Leñero, I. Sánchez-Martínez, M. E. Giménez-Cortés y F. Valiente-Borrego*
- 71 Dosificación de cidofovir en un paciente crítico en hemodiafiltración continua venovenosa  
*H. Anglada Martínez, E. Carcelero San Martín, P. Castro Rebollo y D. Soy Muner*
- 73 Síndrome hemafagocítico secundario a la administración de Peg-interferón  
*J. Ruiz Ramos*
- 75 Déficit parcial de ornitín-carbamil-transferasa. A propósito de un caso  
*M. Pellicer Corbí, C. Herranz Muñoz, G. Baldominos Utrilla y M. Fernández-Pacheco García-Valdecasas*
- 77 Encefalopatía hiperamonémica en un paciente tratado con 5-fluorouracilo  
*N. Barrueco, A. Such Díaz, J. Sáez de la Fuente y I. Escobar*



# Farmacia HOSPITALARIA

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

## Contents

Volume 38. Number 1.  
January-February 2014

### Originals

- 1 Bibliometric study of the production and use of the Farmacia Hospitalaria journal (2004-2012)  
*J. Sanz-Valero, V. Tomás-Casterá and V. Tomás-Gorriç*
- 9 Quality of prescription of high-alert medication and patient safety in pediatric emergency  
*V. Vieira de Melo, M. S. Neves Costa and A. Queiroz Soares*
- 18 Risk prevention evaluation in the incorporation of new drugs for healthcare practices: a methodological proposal  
*Luis Sánchez-Rubio Ferrández, Concepción Esteban Alba, Ismael Escobar Rodríguez, Ana Such Díaz, Neliða Barrueco Fernández and Javier Sáez de la Fuente*
- 25 Comparative analysis of the safety of triple therapy with telaprevir between HCV monoinfected and HIV coinfecting patients  
*C. Sangrador Pelluz, F. J. Maiques Llácer and E. Soler Company*
- 30 Boceprevir and telaprevir utilization evaluation for the treatment of chronic hepatitis C  
*P. Marrero-Álvarez, I. Gil-Gómez, E. Monte-Boquet, L. Lorente-Fernández and J. L. Poveda-Andrés*
- 38 Therapeutic drug monitoring of digoxin in cardiac heart failure outpatients: comparisons of two analytical methods  
*Isabel Cristina Medeiros Barros, Elis Marra da Madeira Freitas, Salvador Rassi, Wilson José Carneiro, Caroline Rego Rodrigues, Tereza Cristina de Deus Honório, Leonardo de Souza Teixeira, Vania Rodríguez and Luiz Carlos da Cunha*
- 44 Boceprevir and telaprevir safety in routine clinical practice  
*R. López-Sepúlveda, C. Fernández-López, C. García Collado, A. Jiménez Morales, C. Valencia Soto and M. Á. Calleja Hernández*
- 50 Effectiveness and safety of very low calory diets in obese patients  
*M. Sáez Belló, C. Segarra Villaba, E. Gras Colomer, P. Frias Ruiz and M. Climente Martí*
- 57 Recommendations for the safety preparation of sterile medicines in medical wards  
*Ana M.ª Martín de Rosales Cabrera, Carmen López Cabezas, M.ª Sagrario Pernía López, Carmela Dávila Pousa, M.ª Nieves Vila Clérigues, José María Alonso Herreros, Pedro García Salom y Ana Lozano Blázquez*

### Brief communication

- 65 Potentially inappropriate prescribing in hospitalized patients with comparative study between prescription by internists and geriatricians  
*A. J. Pardo-Cabello, S. Bermudo-Conde and V. Manzano-Gamero*

## Contents *(cont.)*

Volume 38. Number 1.  
January-February 2014

### Letters to the editor

- 69 Myoclonus in patients treated with etanercept  
*V. Domínguez Leñero, I. Sánchez-Martínez, M. E. Giménez-Cortés y E. Valiente-Borrego*
- 71 Cidofovir dosage in a critically ill patient undergoing continuous veno-venous hemodiafiltration  
*H. Anglada Martínez, E. Carcelero San Martín, P. Castro Rebollo and D. Soy Muner*
- 73 Secondary hemophagocytic syndrome due to Peg-interferon administration  
*J. Ruiz Ramos*
- 75 Partial deficiency of ornithine transcarbamylase. A case report  
*M. Pellicer Corbí, C. Herranz Muñoz, G. Baldominos Utrilla and M. Fernández-Pacheco García-Valdecasas*
- 77 Hyperammonemic encephalopathy in a patient treated with 5-fluorouracil  
*N. Barrueco, A. Such Díaz, J. Sáez de la Fuente and I. Escobar*



ORIGINALES

## Estudio bibliométrico de producción y consumo de la revista Farmacia Hospitalaria (2004-2012)

J. Sanz-Valero<sup>1,2</sup>, V. Tomás-Casterá<sup>2</sup> y V. Tomás-Gorriz<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Universidad Miguel Hernández. Elche. <sup>2</sup>Universidad de Alicante. Alicante. <sup>3</sup>Universidad de Valencia. Valencia. España.

### Resumen

**Objetivo:** Analizar la actividad científica y la producción de información de la revista Farmacia Hospitalaria como publicación científica española de referencia en el área de la farmacia.

**Método:** Estudio descriptivo transversal de los resultados obtenidos del análisis bibliométrico de los artículos publicados en la revista, obteniéndose los datos de la consulta directa y acceso, vía Internet, a la literatura científica recogida en la versión electrónica de la revista en el periodo 2004 a 2012.

**Resultados:** Durante el periodo estudiado se publicaron 756 artículos. El número de originales fue de 258 (34,13%), siendo el índice de productividad de 2,40. Se identificaron 246 instituciones con trabajos publicados. El idioma predominante fue el español con 733 (96,96%) artículos. Se contabilizaron 1828 palabras clave, de las cuales 527 (28,83%) se correspondían con MeSH. La obsolescencia de las referencias citadas, medida por la mediana es de 10 y el Índice de Price es del 8,81%. El porcentaje de autocitas fue del 5,18%.

**Conclusiones:** Se comprobó baja proporción de artículos originales y adecuado porcentaje de artículos citables adecuados. Es reseñable el bajo porcentaje de de Palabras clave que coinciden con los *Medical Subject Headings*. Las referencias bibliográficas recogidas en sus artículos proceden mayoritariamente del ámbito anglófono y de revistas indizadas en la Journal Citation Report. El análisis de la obsolescencia de estas referencias dio resultados elevados.

### Bibliometric study of the production and use of the Farmacia Hospitalaria journal (2004-2012)

#### Abstract

**Objective:** To analyze the scientific activity and the production of information of the Farmacia Hospitalaria journal as the Spanish scientific publication of reference in the pharmaceutical area.

**Methods:** Transversal descriptive study of the results obtained from the bibliometric analysis of the articles published in the journal. Data was obtained from direct queries and Internet access to the scientific literature contained in the electronic version of the journal during the 2004-2012 period.

**Results:** During the period studied 756 articles were published. The number of original articles was 258 (34.12%) with a productivity index of 2.40. The number of institutions identified with published articles was 246. The predominant language was Spanish with 733 (96.96%) articles. We counted 1828 keywords, of which 527 (28.83%) coincided with MeSH. The median calculation of the obsolescence of quoted references was 10, and the Price Index was 8.81%. The percentage of self-quotes was 5.18%.

**Conclusions:** We confirmed a low proportion of original articles and an adequate percentage of satisfactory quotable articles. The low percentage of keywords that coincide with Medical Subject Headings is noteworthy. The bibliographical references found in the articles come mainly from the English-speaking area and from journals indexed in the Journal Citation Report. The obsolescence analysis of these references produced high results.

#### PALABRAS CLAVE

Acceso a la información; Artículo de revista; Bibliometría; Indicadores bibliométricos; Medical Subject Headings

#### KEYWORDS

Access to Information; Journal Article; Bibliometrics; Bibliometric Indicators; Medical Subject Headings

Farm Hosp. 2014;38(1):1-8

Farm Hosp. 2014;38(1):1-8

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jsanz@umh.es (Javier Sanz-Valero)



## Introducción

El análisis bibliométrico, aplicado a una determinada publicación, tiene dos grandes ámbitos de desarrollo y aplicación: por una parte, analiza la evolución de su producción mediante el estudio de la actividad científica generada por los autores y grupos de colaboración. Y, por otra, evalúa la gestión editorial; los resultados que obtienen y las conclusiones que se deducen pueden ayudar a los responsables de la revista a mejorar la calidad de la misma<sup>1</sup>.

El estudio empírico de la actividad científico-investigadora a través del artículo científico, producto final de la investigación, se basa en la aplicación de métodos cuantitativos (indicadores y modelos matemáticos) a esa literatura científica, con objeto de obtener datos que puedan aportar conocimiento acerca de su evolución<sup>2</sup>. La producción científica en un área temática determinada sigue siendo un buen indicador de la progresión de la investigación y de la generación de conocimientos. Su análisis bibliométrico permite un examen retrospectivo sobre el modo que ha sido investigada y dada a conocer, pero también puede evaluar el potencial de investigación de las instituciones involucradas<sup>3</sup>.

Pero, la aplicación de los indicadores bibliométricos no puede limitarse a la aportación de una serie de datos estadísticos, sin más y por separado, sino que deben estar integrados para que puedan aportar una explicación sólida sobre la actividad científica que se esté considerando. En todo caso, es necesario que los indicadores de producción, al igual que el resto de los indicadores de Ciencia y Tecnología, sean recopilados con una metodología común, generalmente aceptada, para que sus resultados puedan ser comparados y comparables<sup>4</sup>. Además, tienen una amplia aplicación en el estudio temático y sus líneas de investigación, en el conocimiento de las publicaciones más relevantes sobre el área de conocimiento a estudio, así como de su obsolescencia y dispersión. En este sentido, la bibliometría ha adquirido una importancia creciente en la política científica, existiendo un auge de la cultura de evaluación y rendición de cuentas, en la medida que el conocimiento científico es percibido como un valor estratégico (generación de *outputs*)<sup>5</sup>.

En consecuencia, y dada la importancia de la evaluación de la producción científica de las publicaciones periódicas, el objetivo principal de este trabajo es analizar, mediante técnicas bibliométricas, la actividad científica y la producción de información de la revista *Farmacia Hospitalaria* como publicación científica española de referencia en el área de la farmacia.

## Material y método

### Diseño

Estudio descriptivo transversal de los resultados obtenidos del análisis bibliométrico de los artículos publicados en la revista *Farmacia Hospitalaria* (FH).

## Fuente de obtención de los datos

Todos los datos se obtuvieron de la consulta directa y acceso, vía Internet, a la literatura científica recogida en la versión electrónica de la revista en el periodo 2004 a 2012 [<http://www.sefh.es/sefhpublicaciones/revista.php>].

La distribución geográfica, al igual que la filiación institucional, se determinó teniendo en cuenta el primer firmante del artículo.

Para estudiar las referencias bibliográficas se procedió al cálculo del tamaño muestral mediante la estimación de parámetros poblacionales en una población infinita ( $p$  = valor esperado = 0,5;  $e$  = precisión del intervalo 0,05; nivel de confianza = 0,95). Tamaño muestral resultante igual a 386 referencias. El método de muestreo fue el aleatorio simple sin reemplazo, tomando como base el número total de referencias bibliográficas de la revista en el periodo estudiado.

## Indicadores estudiados

Periodicidad de las publicaciones de la revista; tipología documental publicada; índice de productividad (logaritmo del número de trabajos originales publicados); distribución geográfica de la procedencia de los artículos; filiación institucional del primer firmante e Índice de Lotka; número de autores por artículo e índice de colaboración (cociente entre el número de firmas y el número de trabajos); idioma de la publicación.

Se estudiaron las Palabras Clave utilizadas y su relación con los *Medical Subject Headings* (MeSH) del *Thesaurus de la U.S. National Library of Medicine*.

Para el estudio de las Referencias Bibliográficas (RB): tipo de publicación, año de la RB, revistas referidas, idioma de la RB, Índice de firmas, edad de las RB, Semiperiodo de Burton y Kebler (Mediana de la distribución del conjunto de las referencias ordenadas por antigüedad), Índice de Price (porcentaje de referencias con edad igual o menor de 5 años) y núcleo principal de Bradford (conjunto de revistas de mayor pertinencia para un área del conocimiento).

## Análisis de los datos

Estudio descriptivo de los indicadores mediante el cálculo de las frecuencias y porcentajes de las variables indicadas, representándose las más relevantes mediante la utilización de tablas y gráficos. Las variables cuantitativas se describieron con su media y desviación estándar, utilizándose la mediana, como medida de tendencia central.

Para estudiar la evolución de los indicadores se segmentó el periodo total a estudio en terciles: la primera época abarca los años 2004 a 2006, la segunda de 2007 a 2009 y la tercera de 2010 a 2012.

Se analizó la existencia de asociación entre variables cualitativas mediante la prueba de Chi Cuadrado. Para

**Tabla 1.** Tipología documental de los artículos publicados en la revista *Farmacia Hospitalaria* entre los años 2004 a 2012

Tipo de artículo	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	Total	%
Original	30	31	27	24	22	24	28	24	48	258	34,13
Cartas al director	4	22	23	30	31	26	29	24	41	230	30,42
Original breve	–	–	11	15	9	8	6	19	1	69	9,13
Editorial	7	11	12	9	7	9	5	5	8	73	9,66
Revisión	7	10	4	2	2	2	2	5	6	40	5,29
Artículo especial	3	5	3	2	3	14	2	13	2	47	6,22
Comunicaciones cortas	8	–	–	–	–	–	–	–	–	8	1,06
Seguridad de medicamentos	7	–	–	–	–	–	–	–	–	7	0,93
Terapéutica internacional	4	–	–	–	–	–	–	–	–	4	0,53
Editorial técnico	3	–	–	–	–	5	1	–	–	9	1,19
Documento de consenso	–	–	–	–	–	–	–	–	1	1	0,13
Casos clínicos	–	–	–	–	–	–	–	–	8	8	1,06
Otros	–	–	–	–	–	1	–	1	–	2	0,26
<b>Total</b>	<b>73</b>	<b>79</b>	<b>80</b>	<b>82</b>	<b>74</b>	<b>89</b>	<b>73</b>	<b>91</b>	<b>115</b>	<b>756</b>	<b>100,00</b>

comprobar la significación de la diferencia de medias para muestras independientes se utilizó la prueba t de Student. Y, para comparar las medias entre más de 2 grupos para una variable cuantitativa se realizó el análisis de la varianza (ANOVA) utilizando el método de Tukey. El nivel de significación utilizado en todos los contrastes de hipótesis fue  $\alpha \leq 0,05$ .

Para la introducción y análisis de los datos se utilizó el programa SPSS versión 15 para Windows. El control de la calidad de la información se efectuó a través de dobles tablas, corrigiendo mediante la consulta con los originales los errores detectados.

## Resultados

La revista *Farmacia Hospitalaria* se estructura en un volumen anual compuesto por 6 números de aparición bimensual. Además, el año 2008 se publicó un número especial con motivo del congreso anual que no ha sido objeto de estudio. En los años 2009 y 2010 se publicó, en cada uno de ellos, un suplemento y en el año 2011, dos.

### Producción científica y tipología documental

Durante el periodo estudiado se publicaron en la revista *Farmacia Hospitalaria* un total de 756 artículos. El año 2012 fue el más productivo con 115 artículos, mientras que el 2010 resultó el de menor productividad con 33 (Tabla 1).

El número de originales fue de 258 (34,13%), siendo el índice de productividad de 2,41 y la media de 25,80 originales/año, con diferencias entre las distintas anualidades, desde un máximo de 48 en 2012 a un mínimo de 22 en 2008 (Figura 1a). El número de artículos citables (originales, revisiones y cartas), en el periodo estudiado, es de 597 (78,97%), con un porcentaje máximo del

86,59% en 2007 y un mínimo del 56,16% en 2004 (Figura 1b).

No se observaron diferencias significativas, mediante el test de Tukey, entre los porcentajes de los originales publicados en cada una de las 3 épocas analizadas, ni entre los porcentajes de artículos citables.

### Procedencia geográfica y filiación institucional

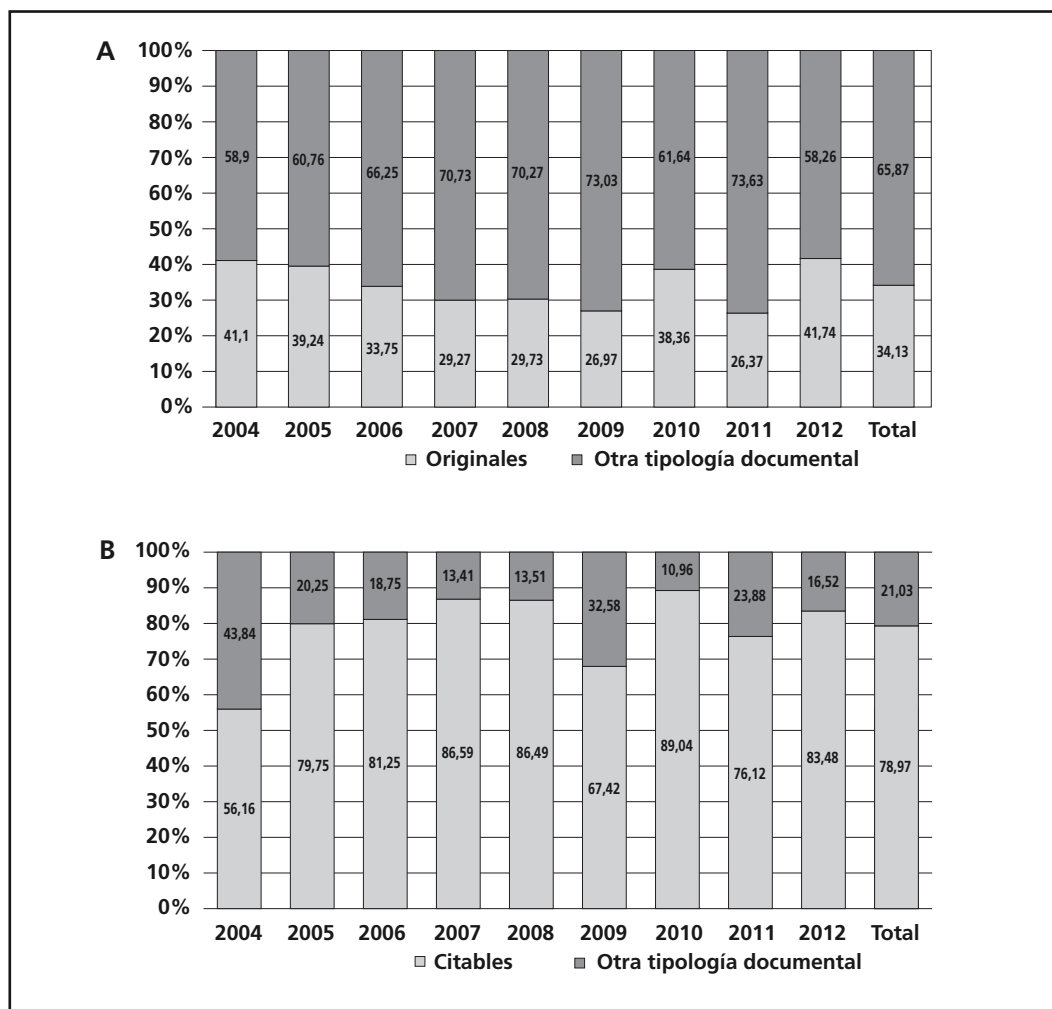
El país de procedencia del artículo, según la filiación del autor designado para la correspondencia, es principalmente España: 700 trabajos (92,60%). Y, 736 artículos tuvieron procedencia iberoamericana (97,35%). En 16 (2,12%) artículos no figuraba ninguna institución de filiación.

Un total de 489 (64,68%) estudios fueron realizados en colaboración entre 2 ó más centros, constatándose que en 16 (2,12%) documentos existió colaboración entre instituciones de dos países diferentes.

Se identificaron 246 instituciones con trabajos publicados. Mediante la adaptación del Índice de Lotka, su clasificación presenta tres niveles de rendimiento: pequeños productores, el Índice de Transitoriedad (un único trabajo), donde encontramos 129 centros (52,44%); medianos productores (entre 2 y 9 trabajos) con 95 centros (38,62%); y grandes productores (10 ó más trabajos) donde localizamos 22 centros (8,94%) (Tabla 2).

### Autoría

Se contabilizaron un total de 3.538 firmantes, con un mínimo de 1 y un máximo de 99, siendo la media (equivalente al Índice de cooperación)  $4,69 \pm 0,24$  (IC95% 4,22-5,15); la mediana y la moda igual a 4 autores. No se observaron diferencias significativas, mediante el test de Tukey, en la media de autores/documento en cada una de las 3 épocas estudiadas.



**Figura 1.** A) Trabajos publicados en la revista *Farmacia Hospitalaria* (2004-2012): originales y restos de tipología documental. B) Trabajos publicados en la revista *Farmacia Hospitalaria* (2004-2012): artículos citables y resto de tipología documental.

### Idioma de publicación

El idioma predominante es el español con 733 artículos (96,96%), el otro idioma en el que se han publicado artículos es el inglés: 23 artículos (3,04%).

### Palabras clave

De los 756 documentos analizados, 368 (48,68%) no presentaban Palabras Clave (PC); 2 (0,26%) artículos presentaron todas las PC coincidentes con Descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS). El máximo de PC por artículo fue de 11 y la mediana de 3, con media de  $2,42 \pm 0,09$  (IC95% 2,23-3,06). No se observaron diferencias significativas, en la media de PC por artículo, entre cada una de las 3 épocas analizadas.

En total se contabilizaron 1828 PC diferentes de las cuales 527 (28,83%) se correspondían con DeCS, al igual que las 5 PC más utilizadas. No se confirmaron diferencias significativas en la correspondencia entre PC y DeCS entre cada una de las 3 épocas estudiadas ( $p = 0,186$ ). Las PC más usadas pueden consultarse en la tabla 3.

### Referencias bibliográficas

El número total de referencias fue de 14.198, de las cuales 1.173 (8,26%) se presentaron en formato electrónico, lo que representó una relación aproximada de 12:1. Se encontró un valor mínimo de 0 y máximo de 173 referencias. La media de referencias por artículo fue de  $18,78 \pm 0,71$  (IC95% 17,39-20,17), mediana igual a 13.

Existiendo diferencias entre las medias de las referencias bibliográficas electrónicas entre la tercera época estudiada (2010 a 2012) y la primera (2004 a 2006);  $p < 0,001$ .

La muestra estudiada (386 referencias) mostró la tipología documental citada que se recoge en la tabla 4, siendo la principal los artículos de revistas 76,68% (IC95% 72,47-80,90).

Los idiomas de los trabajos que se referenciaron a través de la bibliografía de los artículos publicados en *Farm Hosp* fueron: el 73,32% (IC95% 68,90-77,73) en inglés, el 26,42% (IC95% 22,03-30,82) en español y el 0,26% (IC95% 0,00-0,77) en francés.

La obsolescencia de las referencias citadas en la revista *Farmacia Hospitalaria*, medida por la mediana (Semipe-

**Tabla 2.** Instituciones que han publicado en la revista *Farmacia Hospitalaria* con 10 ó más trabajos entre 2004 y 2012

Institución	fo	%
Hospital Universitario La Fe. Valencia	26	10,57
Hospital Clínico. Barcelona	18	7,32
Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba	18	7,32
Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla	16	6,50
Hospital Universitario Dr. Peset. Valencia	14	5,69
Hospital del Mar. Barcelona	14	5,69
Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid	14	5,69
Hospital Universitario Nuestra Señora de Valme. Sevilla	13	5,28
Hospital General. Castellón	12	4,88
Hospital Miguel Servet. Zaragoza	11	4,47
Hospital 12 de Octubre. Madrid	11	4,47
Farmacia Hospitalaria (equipo editorial)	11	4,47
Hospital Universitario Son Dureta. Palma de Mallorca	11	4,47
Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona	11	4,47
Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia	11	4,47
Hospital Severo Ochoa. Leganés, Madrid	10	4,07
Hospital Virgen del Puerto. Plasencia, Cáceres	10	4,07
Hospital General Universitario. Alicante	10	4,07
Hospital Universitario. Salamanca	10	4,07
Hospital de Galdakao-Usánsolo. Vizcaya	10	4,07
Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid	10	4,07
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona	10	4,07

**Tabla 3.** Palabras clave utilizadas 10 o más veces en los artículos publicados en *Farmacia Hospitalaria* (2004-2012) y su equivalencia con los *Descriptor de Ciencias de la Salud*

Palabra clave	fo	%	DeCS
Atención Farmacéutica	34	1,86	Sí
Errores de medicación	25	1,37	Sí
Seguridad	19	1,04	Sí
VIH	18	0,98	Sí
Farmacocinética	16	0,88	Sí
Adherencia	13	0,71	No
Efectos adversos	12	0,66	No
Efectividad	11	0,60	Sí
Nutrición parenteral	10	0,55	Sí
Estabilidad	10	0,55	No

**Tabla 4.** Distribución porcentual de la tipología documental referida en *Farmacia Hospitalaria* en el periodo 2004 a 2012

Tipo documental	%	IC 5%
Artículo original	76,68	72,47-80,90
Informe	5,18	2,97-7,39
Monografía en Internet	3,63	1,76-5,49
Libro	2,33	0,83-3,84
Capítulo de libro	2,33	0,83-3,84
Comunicación a congreso	1,81	0,48-3,14
Ficha técnica	1,81	0,48-3,14
Artículo en Internet	1,30	0,17-2,42
Boletín	1,04	0,03-2,05
Base de datos	0,78	0,00-1,65
Monografía	0,78	0,00-1,65
Libro en Internet	0,52	0,00-1,23
Ley	0,52	0,00-1,23
Nota informativa	0,52	0,00-1,23
Programa informático	0,26	0,00-0,77
Página Web	0,26	0,00-0,77
Catálogo	0,26	0,00-0,77

riodo de Burton y Kebler), es de 10 y el Índice de Price es del 8,81%. En el 1,30% de las referencias no figuraba la fecha de la misma. En el figura 2, se puede constatar que la mediana de cada uno de los años (línea interior de la caja) va disminuyendo progresivamente, situándose a partir del año 2009 por debajo del valor medio.

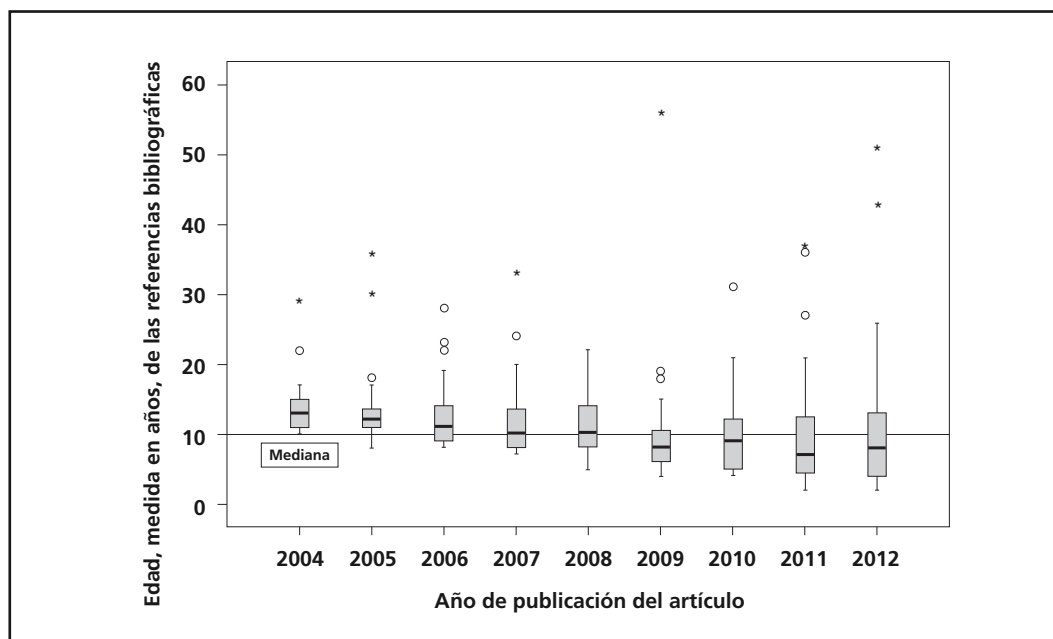
El estudio de la dispersión de la literatura científica citada, núcleo principal de Bradford, determinó que 13 revistas constituían el primer tercil de documentos más citado (Tabla 5). El porcentaje de autocitas observado fue del 5,18% (IC95% 2,97-7,39).

## Discusión

La revista *Farmacia Hospitalaria* presenta una periodicidad y producción, sin grandes oscilaciones, en línea a su declaración editorial. El enfoque iberoamericano de esta revista es incuestionable. Pero, el equipo editorial de la revista debería debatir la escasez de artículos con otra filiación. La orientación de la revista es claramente clínico-hospitalaria, para comprobarlo, basta ver las principales Palabras Clave utilizadas.

La producción científica calculada, el número de autores y el índice de cooperación presentan datos similares a otra revistas sobre ciencias de la salud del área iberoamericana<sup>4,6</sup>. Si bien, debe reconocerse que la proporción de artículos originales no alcanza los valores habituales<sup>7</sup>. Por el contrario, el porcentaje de artículos citables se debe considera adecuado<sup>8</sup>.

El enfoque preferentemente español e iberoamericano de los autores e instituciones de filiación es incuestionable, en consonancia a lo observado en revistas de este mismo ámbito geográfico. El Índice de transitoriedad y los datos



**Figura 2.** Edad de las referencias bibliográficas contenidas en los artículos publicados en Farmacia Hospitalaria.

sobre grandes productores también están relacionados con los datos presentados por estas revistas<sup>7</sup>. Los datos obtenidos, respecto al índice de firmas, indicaron que no existen artículos filiados a grandes grupos de investigación ajenos a la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), esta situación puede lastrar la visibilidad de la revista.

El predominio del idioma nacional, en este caso el español, es una constante en las revistas iberoamericanas sobre ciencias de la salud (si bien algunas de estas publicaciones ya han adoptado medidas editoriales para incrementar el uso del inglés). Aquellos autores con una capacidad idiomática mayor, tienden a publicar en revistas de

habla anglófona una vez realizado el esfuerzo de escribir el artículo en inglés. Además, pueden ser amparados por su propia institución que impulsa y recomienda el envío a revistas de alto impacto aunque ello suponga tener que pagar por la posterior recuperación del artículo o incluso por su revisión<sup>9,10</sup>. De igual modo, es conocido que el inglés es un idioma aceptado por la mayoría de las revistas, no siendo así para otros idiomas, y que presumiblemente facilitará su publicación<sup>11</sup>.

Es reseñable el bajo porcentaje de Palabras Clave que coinciden con Descriptores de Ciencias de la Salud (y en consecuencia con los *Medical Subject Headings*). Este dato denota un bajo conocimiento de los Descriptores por parte de los autores, o una importante laguna en las normas de publicación de la revista. Quizá, la mayoría de los autores dejan en manos de los indizadores la responsabilidad de la correcta catalogación documental de sus trabajos. Este hecho supone una debilidad a la hora de indizar los artículos y puede dificultar la correcta indización de los artículos de la revista en las bases de datos bibliográficas<sup>12</sup>. Para apoyar estos comentarios se pueden consultar algunos trabajos que inciden en la importancia del adecuado uso de los Descriptores a la hora de la recuperación de los documentos<sup>13,14</sup>. Así, el buen uso de las Palabras Clave ayuda a tener una breve idea de los contenidos del artículo, muestran al lector el tema para buscar más información, artículos relacionados, y facilita el análisis documental del artículo. No existiendo dudas de la importancia del uso de vocabularios controlados, como los DeCS o MeSH, para la correcta clasificación temática de los artículos<sup>15</sup>.

Las tasas anuales de las referencias bibliográficas por publicación son acordes a resultados de estudios previos<sup>16,17</sup>, teniendo en cuenta siempre las limitaciones

**Tabla 5.** Revistas referenciadas en Farmacia Hospitalaria (2004 a 2012) pertenecientes al núcleo principal de Bradford

Revista	%	IC 95%	I.F.*
Farm Hosp	5,18	2,97-7,39	–
JAMA	2,59	1,01-4,18	29,978
N Engl J Med	1,81	0,48-3,14	51,658
Ann Pharmacother	1,55	0,32-2,79	2,567
Arch Intern Med	1,55	0,32-2,79	10,567
Am J Health Syst Pharm	1,55	0,32-2,79	1,984
Med Clin (Barc)	1,30	0,17-2,42	1,399
J Clin Oncol	1,30	0,17-2,42	18,038
Lancet	1,30	0,17-2,42	39,060
Br J Clin Pharmacol	1,30	0,17-2,42	3,578
Pharm World Sci	1,30	0,17-2,42	1,265
J Hepatol	1,04	0,03-2,05	9,858
J Am Geriatr Soc	1,04	0,03-2,05	3,978

\* F.I.: factor de impacto, datos obtenidos de 2012 JCR Science Edition Database, de la ISI Web of Knowledge, Thomson Reuters®.

impuestas por las normas a la hora de posibles comparaciones. Ahora bien, los datos observados en relación al uso de referencias en formato electrónico son superiores a los resultados de otros estudios bibliométricos<sup>7</sup>.

Con respecto a la tipología documental, no es de extrañar el predominio de los artículos originales al tratarse de un área de estudio eminentemente aplicada. En este sentido, citar artículos de revistas científicas es un hecho usual, acrecentado por la facilidad de localización motivada por las bases de datos bibliográficas (MEDLINE, EMBASE, etc.).

Se delata una procedencia mayoritaria de artículos con filiación anglófona, circunstancia que coincide con la de otros estudios del ámbito de las ciencias de la salud<sup>18</sup> y con el predominio de las publicaciones en lengua inglesa.

El análisis de la obsolescencia, medido tanto por la mediana como por el Índice de Price, muestra resultados que penalizan los indicadores de actualidad de la revista. Téngase en cuenta, que los datos medios, en el campo de las ciencias de la salud, presentan una mediana sobre los 7 años y un índice de Price en torno al 33%<sup>4,6,19</sup>. Aún así, esta situación presenta una tendencia claramente favorable, descendente, como se ha evidenciado en la figura 2.

El hecho de que se mencionen artículos publicados en revistas de alto impacto ya es un dato ampliamente conocido, es por tanto esperable que estas revistas concentren el mayor número de citas y que en consecuencia se sitúen en el núcleo principal de Bradford (primer tercil de citación), reafirmando la importancia que los autores relacionados con el campo de la salud dan a las publicaciones periódicas de mayor consulta<sup>20</sup>.

Farm Hosp muestra porcentajes de autocitas por debajo de los estudios bibliométricos ya citados en este artículo. Sin embargo, resulta lógico que los autores que publican en una revista la citen, ya que divulga temas relacionados con su área de conocimiento. En todo caso, siempre hay que tener en cuenta que mejorar la visibilidad científica de los autores, complacer a superiores, a editores o revisores e incluir citas de prestigio con la intención de incrementar el peso de las evidencias son otros motivos que influyen en la selección de la bibliografía<sup>21,22</sup>. Nada nuevo que no se sepa y que ya haya sido comprobado<sup>23,24</sup>.

Como posibles limitaciones, señalar que si bien se ha utilizado el autor designado para la correspondencia para estudiar la filiación institucional, existen trabajos que han analizado la no existencia de diferencias significativas entre tomar solo este autor o la totalidad de ellos. No se estudio la relación entre el número de autores por artículo y el número de citas (el impacto del mismo), pero trabajos anteriores refieren una débil relación o incluso la no existencia de diferencias significativas<sup>18,25</sup>.

En resumen, del presente trabajo se comprueba que la bibliometría que tiene como finalidad planificar la labor científica, nos informa de donde estamos y nos

insinúa lo que se podría hacer para corregir las posibles deficiencias o desviaciones. Y, en consecuencia, se puede concluir que Farm Hosp presenta una baja proporción de artículos originales; pero, un porcentaje de artículos citables adecuados. Tiene un enfoque claramente iberoamericano y sin grandes grupos de investigación ajenos a la SEFH, con predominio de artículos escritos en español. Es reseñable el bajo porcentaje de palabras clave que coinciden con los *Medical Subject Headings*. Las referencias bibliográficas recogidas en sus artículos proceden mayoritariamente del ámbito anglófono y de revistas indizadas en la JCR Science Edition Database, de la ISI Web of Knowledge, Thomson Reuters. El análisis de la obsolescencia de estas referencias dio unos resultados elevados, aunque, el porcentaje de autocitas está por debajo de los datos esperados en el ámbito de las ciencias de la salud.

## Bibliografía

1. Tomás-Casterá V, Sanz-Valero J, Juan-Quilis V, Wanden-Berghe C, Culebras JM, García de Lorenzo y Mateos A; Grupo CDC-Nutr SENPE. Estudio bibliométrico de la revista Nutrición Hospitalaria en el periodo 2001 a 2005: Parte I, análisis de la producción científica. *Nutr Hosp*. 2008;23(5):469-76.
2. Allen L, Jones C, Dolby K, Lynn D, Walport M. Looking for landmarks: the role of expert review and bibliometric analysis in evaluating scientific publication outputs. *Plos One*. 2009;4(6):e5910.
3. Sanz-Valero J, Gil A, Wanden-Berghe C, Martínez de Victoria E. Análisis bibliométrico y temático de la producción científica sobre ácidos grasos omega-3 indizada en las bases de datos internacionales sobre ciencias de la salud. *Nutr Hosp*. 2012;27(Supl 2):S41-8.
4. Tomás-Casterá V, Sanz-Valero J, Wanden-Berghe C. Estudio bibliométrico de la producción científica de la Revista de Nutrição a través de la Red SciELO (2001 a 2007). *Rev Nutr*. 2010;23(5):791-9.
5. Castiel L, Sanz-Valero J. Política científica: manejar la precariedad de los excesos y desnaturalizar la ideología "publicacionista" todopoderosa. *Salud Colect*. 2009;5(1):5-11.
6. de Lorenzo-Cáceres A, Otero Puime A. Publicaciones sobre evaluación de la atención primaria en España tras veinte años de reforma (1984-2004): análisis temático y bibliométrico. *Rev Esp Salud Pública*. 2007; 81(2):131-45.
7. Tomás-Casterá V, Sanz-Valero J, Juan-Quilis V. Estudio bibliométrico de la producción científica y de consumo de las revistas sobre nutrición indizadas en la red SciELO. *Nutr Hosp*. 2013;28(3):969-70.
8. Aleixandre Benavent R, Valderrama Zuriána JC, Castellano Gómez M, Simó Meléndez R, Navarro Molina C. Factor de impacto de las revistas médicas españolas. *Med Clin (Barc)* 2004;123(18):697-701.
9. Archambault E, Vignola-Gagne E, Cote G, Larivière V, Gingras Y. Benchmarking scientific output in the social sciences and humanities: The limits of existing databases. *Scientometrics*. 2006;68(3):329-42.
10. Donato H, de Oliveira CF. Bibliometry of cancer in Portugal: 1997 to 2006. *Acta Med Port*. 2009;22(1):41-50.
11. Agudelo D, Bretón-López J, Buela-Casal G. Bibliometric analysis of the review of Clinical Psychology published in Spanish. *Psicothema*. 2003;15(4):507-16.
12. Guardiola-Wanden-Berghe R, Sanz-Valero J, Wanden-Berghe C. Medical subject headings versus American Psychological Association Index Terms: indexing eating disorders. *Scientometrics*. 2013; 94(1):305-11.
13. Jenuwine ES, Floyd JA. Comparison of Medical Subject Headings and text-word searches in MEDLINE to retrieve studies on sleep in healthy individuals. *J Med Libr Assoc*. 2004;92(3):349-53.

14. Chang AA, Heskett KM, Davidson TM. Searching the literature using medical subject headings versus text word with PubMed. *Laryngoscope*. 2006;116(2):336-40.
15. Chapman-Novakofski K. Meshing with MeSH. *J Nutr Educ Behav*. 2011;43(2):75.
16. Miralles J, Ramos JM, Ballester R, Belinchón I, Sevilla A, Moragón M. Estudio bibliométrico de la revista *Actas Dermo-Sifiliográficas* (1984-2003). Análisis de las referencias bibliográficas. *Actas Dermosifiliogr*. 2005; 96(9):563-71.
17. Casterá VT, Sanz-Valero J, Juan-Quilis V, Wanden-Berghe C, Culebras JM, García de Lorenzo A, et al. Estudio bibliométrico de la revista *Nutrición Hospitalaria* en el periodo 2001 a 2005: Parte II, análisis de consumo; las referencias bibliográficas. *Nutr Hosp*. 2008; 23(6):541-6.
18. Barrios M, Borrego A, Vilagínés A, Ollé C, Somoza M. A bibliométric study of psychological research on tourism. *Scientometrics*. 2008; 77(3):453-67.
19. Guardiola-Wanden-Berghe R, Sanz-Valero J, Wanden-Berghe C. Scientific production on the evaluation of the quality of eating disorder websites, indexed in international databases. *Trastor Conducta Aliment*. 2010;(12):1296-315.
20. Callaham M, Wears RL, Weber E. Journal prestige, publication bias, and other characteristics associated with citation of published studies in peer-reviewed journals. *JAMA*. 2002; 287(1):2847-50.
21. Castiel LD, Sanz-Valero J. Entre fetichismo e sobrevivência: o artigo científico é uma mercadoria acadêmica? *Cad Saúde Pública*. 2007; 23(12):3041-50.
22. Aleixandre Benavent R, Valderrama Zurián JC, Miguel-Dasit A, Granda Orive JL. El factor de impacto de *Revista Iberoamericana de Micología*. *Rev Iberoamericana Micología*. 2004; 21(1):161-7.
23. Kiserud T, Nylenna M. Citations and reference lists: for whom and for what purpose? *Ultrasound Obst Gynecol*. 2003; 22(2): 105-7.
24. Culebras Fernández JM, García de Lorenzo A, Wanden-Berghe C, Castiel LD, Sanz-Valero J. ¡Cuidado!, sus referencias bibliográficas pueden ser estudiadas. *Nutr Hosp*. 2008; 23(2):85-8.
25. Theander SS, Wetterberg L. Schizophrenia in MEDLINE 1950-2006: A bibliometric investigation. *Schizophr Res*. 2010;118(1-3):279-84.



## ORIGINALS

## Quality of prescription of high-alert medication and patient safety in pediatric emergency

V. Vieira de Melo<sup>1</sup>, M. S. Neves Costa<sup>2</sup> y A. Queiroz Soares<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Residency program in multidisciplinary health of Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás. Goiânia. Goiás. Brazil.

<sup>2</sup>Department of Emergency Pediatric of Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás. Goiânia. Goiás. Brazil. <sup>3</sup>Pharmacy service of Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás. Goiânia. Goiás. Brazil.

### Abstract

**Objective:** Verify the importance of compliance by prescribed doses of high-alert medications in unit of pediatric emergency in patient safety.

**Method:** This was a cross-sectional descriptive study conducted in a unit of pediatric emergency, for March to April of 2012. This study included all prescriptions that contained at least one high-alert medication, excluding all of others. The data were analyzed using Microsoft Office Excel® version 2007, and the study was approved by the Research Ethics Committee of the Hospital.

**Results:** This study included prescriptions for 100 patients with a mean age of  $5.2 \pm 4.2$  years. Were identified 983 (40.1%) high-alert medications (21 different), with predominance of injectable solutions (834, 84,8%), and of these 727 (73.95%) were electrolytes. The analysis of the dose was possible for 641 electrolytes and 104 non-electrolytes, being the dose inadequacies observed for some medications. Was observed concentration absent to 189 (18.9%) prescribed medications, these with liquid pharmaceutical form or aerosol. Was observed also the absence of maximum dose for 8 (36.3%) prescribed drugs "if necessary".

**Conclusión:** The inadequacies of doses of high-alert medications identified in this study may compromise patient safety, demonstrating the importance of knowledge of multidisciplinary health care team by this subject, in this context, it is noteworthy that the acting of a clinical pharmacist together with the health multidisciplinary team can contribute with the review of drug prescriptions, reducing potential errors and collaborating with patient safety.

### KEYWORDS

Pediatric Hospitals; Prescription drugs; Medication errors; Drug overdose; Patient safety

Farm Hosp. 2014;38(1):9-17

### Calidad de las recetas de los medicamentos potencialmente peligrosos y la seguridad del paciente en urgencias pediátricas

#### Resumen

**Objetivo:** Investigar la importancia de la conformidad de las dosis prescritas de los medicamentos potencialmente peligrosos en un hospital pediátrico de urgencia en la garantía de la seguridad del paciente.

**Método:** Estudio descriptivo transversal realizado en una unidad de atención de urgencia pediátrica, referente a los meses de marzo y abril de 2012. Se incluyeron todas las prescripciones que contienen al menos un medicamento potencialmente peligroso, excluyendo todas las otras. Los datos fueron analizados utilizando Microsoft Office Excel® versión 2007, y el estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Institucional.

**Resultados:** Se incluyeron prescripciones de 100 pacientes con  $5,2 \pm 4,2$  años de edad. Se identificaron 983 (40,1%) medicamentos potencialmente peligrosos (21 diferentes), con mayoría de las soluciones inyectables (834, 84,8%), siendo 727 (73,95%) electrolitos. El análisis de las dosis fue posible para 641 medicamentos electrolitos y 104 no electrolitos, observándose no conformidad de dosis para algunos medicamentos. Fue posible constatar que la concentración de los fármacos estuvo ausente para 189 (18,9%) medicamentos prescritos con forma farmacéutica líquida y/o aerosoles. También se observó la ausencia de las dosis máximas de 8 (36,3%) medicamentos prescritos "si es necesario".

**Conclusión:** Las no conformidad en las dosis de medicamentos potencialmente peligrosos identificados en el presente estudio pueden comprometer la seguridad del paciente, lo que demuestra la importancia del equipo multidisciplinario de atención a la salud tener conocimiento de este tema. En este contexto, cabe destacar que la actuación de un farmacéutico clínico insertado en este equipo puede contribuir para la revisión de las prescripciones de medicamentos, lo que reduce los posibles errores y colabora con la seguridad del paciente.

### PALABRAS CLAVE

Hospital de Niños; Los medicamentos recetados; Los errores de medicación; Sobredosis de drogas; La seguridad del paciente

Farm Hosp. 2014;38(1):9-17

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: vivianne90@gmail.com (Vivianne Vieira de Melo)



## Introduction

High-alert medications are drugs that have a high risk of causing significant adverse events to patients when used erroneously.<sup>1</sup> The Institute for Safe Medication Practices (ISMP) defines and annually updates a list of all the medicines classified as high-alert, with special focus on agonists and adrenergic antagonists, antiarrhythmics, anti-thrombotic drugs, opioids, sedatives, concentrated electrolytes, among others.<sup>2</sup>

It is known that about 58% of the harm caused by medications in hospitals is attributed to high-alert medications.<sup>3</sup> Although such errors are not the most common, when they do occur they tend to be of high severity and can result in prolonged hospitalization, cause permanent injury, and even prove fatal.<sup>4</sup>

During hospitalization, the profile of the population being treated is one of the factors that may contribute to a higher incidence of medication errors.<sup>5</sup> For example, certain characteristics of the pediatric population can be associated with the highest incidence of medication errors in this patient group, including: 1) calculation of doses based on body weight; 2) frequent use of off-label medications; 3) hepatic and renal immaturity; 4) accidental self-administration of medications.<sup>6</sup>

Another factor considered high risk for the occurrence of medication errors is services characterized by a high patient turnover rate, particularly urgent and emergency services.<sup>5</sup>

Amongst the errors that can occur in the use of medicines, prescription errors are the most serious.<sup>7</sup> Thus, special care should be taken to avoid errors in prescriptions for pediatric patients in use of high-alert medications, more specifically those involving dosing of prescribed drugs. There is little difference in therapeutical concentrations and toxicity of most high-alert medications,<sup>1</sup> highlighting the need for careful monitoring of doses, clinical effects, as well as of the sera levels of high-alert medications among patients in use of these drugs.<sup>4</sup>

High quality prescription of medicines is essential in the hospital setting, since this constitutes the first step toward preventing medication errors and increasing patient safety.<sup>8</sup>

In a preliminary evaluation of the quality of prescriptions to pediatric patients in the Emergency Service involved in this study, a high incidence of errors was detected along with high consumption of high-alert medications (21.4%).<sup>9</sup> This situation, compounded by the absence of a clinical pharmacist available at the study venue, prompted the current investigation. In this context, the aim of the present study was to verify the importance of conformity of the prescribed doses of high-alert medications within a hospital pediatric emergency unit in the safeguarding of patient safety.

## Methods

A descriptive, cross-sectional study was conducted in the Pediatric Emergency Department (SERUPE) of a uni-

versity hospital in the Mid-western region of Brazil between 01 March and 30 April 2012. The institution in which the study was carried out is a tertiary level hospital that provides healthcare exclusively to users of the public health system. The unit has 12 hospital beds and provides care to patients aged 0 to 16 years in urgent and emergency situations.

The study included all prescriptions for patients seen at the SERUPE in the period analyzed, which contained at least one prescribed high-alert medication, excluding all other prescriptions. Data collection was performed using a structured form developed for this study. The form was previously validated by data collection of the prescriptions of the unit, evaluated for seven days. The structured form comprises two parts: 1) general data on patient (age, gender, weight, type of intervention); and 2) general data on medicines (drug, dose, concentration, dosage, route of administration).

The subjects were classified into five age groups: newborns (0-28 days), infants (29 days to less than 2 years), preschool children (2 years to under 7 years), school children (7 years to under 10 years) and adolescents (over 10 years).<sup>10</sup>

For the weight variable, the presence of this information in the patient's medical record was checked. With respect to the type of intervention performed, subjects were classified according to type of intervention into physician or surgical, with surgical patients considered those submitted to an invasive procedure during the hospital stay.

The identified medicines were classified by therapeutic sub-group according to level 2 of Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification.<sup>11</sup>

The evaluation parameters of dosage errors related to high-alert medications were: concentration, overdose/underdose, absence of maximum dose for prescribed drugs "if necessary" and dose omission.

The identification of concentration of prescribed drugs applied only to liquid and aerosol pharmaceutical forms, being oral or injectable, since the other medicines analyzed were solid pharmaceutical forms.

The therapeutic range of high-alert medication was determined according to the Blackbook® fourth edition,<sup>12</sup> as depicted in table 1. The Holliday-Seeger method was used to analyze the adequacy of electrolyte doses prescribed for maintenance of hydroelectrolytic balance.<sup>13</sup> In this study, the term "electrolyte" is used to refer to three electrolytes: dextrose 50%, sodium chloride (NaCl) 20%, and potassium chloride (KCl) 10% injectables. These reference values were adopted because they are widely used in the healthcare unit under study.

Electrolytes prescribed in the absence of the following information: dose, infusion rate, patient weight and/or hydroelectrolytic maintenance indication, were excluded from the analysis of dose adequacy. This omission is justified by the requirement of this information in order to use

**Table 1.** Therapeutic range considered for the analysis of medications non-electrolytes prescribed in the Service of Pediatric Urgency in the period from 01 March to 30 April 2012, according to the fourth edition of *Pediatrics Blackbook*

Drugs	Doses recommended		
	Minimum	Maximum	Daily Maximum
Codeine + Acetaminophen <sup>3</sup>	1 mg/kg	–	2 to 6 years = 30 mg Over 6 years = 60 mg
Digoxin <sup>4</sup>	10 µg/kg	40 µg/kg	– **
Dobutamine <sup>2</sup> 2 µg/kg/min	40 µg/kg/min	–**	
Enoxaparine <sup>1</sup> 1 mg/kg	3 mg/kg	–**	
Epinephrine <sup>1</sup>	0,1 mg/kg	5 mg/kg	–**
Fentanyl <sup>1</sup>	0,5 µg/kg/hour	5 µg/kg/hour	–**
Ketamine <sup>1</sup>	2 mg/kg	60 mg/kg	–**
Magnesium sulfate 50% <sup>1</sup>	0,2 mEq/kg ou 25 mg/kg/dose	–	2g/dose (4-6 daily doses)
Midazolam <sup>1</sup>	0,05 mg/kg	25,92 mg/kg	10 mg
Morphine <sup>1</sup>	0,15 mg/kg	144 mg/kg/dia	***
Non-fractionated heparin <sup>1</sup>	50 U/kg	100 U/kg	– **
NPH insulin <sup>1</sup>	*	*	–**
Potassium chloride 6% <sup>2</sup>	1 mEq/kg	5 mEq/kg	–**
Promethazine <sup>1</sup> 0,4 mg/kg	6 mg/kg	– **	
Propranolol <sup>3</sup>	0,5 mg/kg	8 mg/kg	Arrhythmia = 60 mg Hypertension = 640
Regular insulin <sup>1</sup>	*	*	–**
Salbutamol <sup>5</sup>	100 µg/dose	800 µg/dose	– **
Tramadol <sup>1</sup>	4 mg/kg/day	12 mg/kg/day	400

<sup>1</sup>Injectable solution; <sup>2</sup>Syrup; <sup>3</sup>Tablet; <sup>4</sup>Elixir; <sup>5</sup>Aerosol.

\*The dose varies by capillary blood glucose test; \*\* Don't have maximum daily dose established on the reference consulted; \*\*\* Don't have maximum dose established on the reference consulted. Doses must be titrated and adjusted according to clinical response from the recommended starting dose.

the Holliday-Seeger method. In relation to electrolytes, those lacking concentration information, in the case of pharmaceutical liquid and aerosol forms, and those without weight data, were excluded from the dose adequacy analysis because the prescribed dose could not be calculated.

Data were keyed into and analyzed using Microsoft Office Excel®, 2007 version. This study was submitted to the Research Ethics Committee of the hospital and approved under protocol number 078/2011, and conforms to the ethical principles of Brazilian Resolution 196/96 and supplementary rules of the National Health Council.<sup>14</sup> The requirement for written informed consent was waived because the study only entailed a search of medical records.

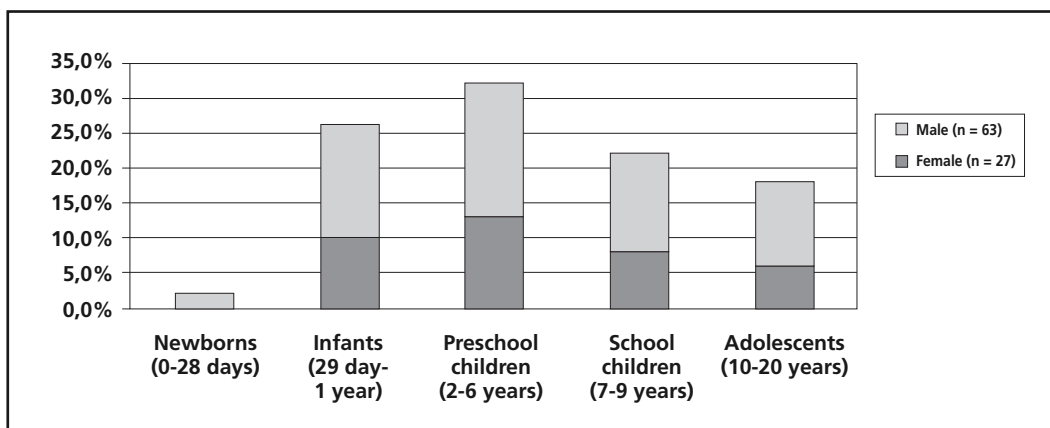
## Results

During the study period, a total of 450 prescriptions from 110 patients were identified, however, 69 prescrip-

tions were excluded because they did not contain high-alert medication (7.7%) or omitted information on patient weight (7.5%). Therefore, the study included a final total of 381 (84.6%) prescriptions containing 2451 drugs, of which 983 (40.1%) were high-alert medications. The prescriptions were derived from 100 (90.9%) patients (mean of 3.8 and median of 3 prescriptions/patient) with a mean age of 5.2 ± 4.2 years, ranging from 15 days to 14 years old. Figure 1 depicts the profile of patients prescribed high-alert medication by age and gender.

Information regarding patients' weight was present in 92 (92.0%) records. Regarding the reason for consultations, 95 (95.0%) patients sought care for clinical treatment, 03 (3.0%) for surgical treatment, and the remainder (2.0%) for removal of foreign bodies or for reasons not reported in medical records at the time of data collection.

The analysis identified 21 different high-alert medications prescribed, as shown in table 2, which were classi-



**Figure 1.** Age and gender of patients with high-alert prescribed in the Pediatric Emergency Service in the period from March 01 to April 30-2012.

fied according to therapeutic class based on the ATC classification<sup>11</sup> (Table 3).

On the assessment of the pharmaceutical form of prescriptions, there was a predominance of liquid and aerosol pharmaceutical forms (966, 98.3%), namely: 840 (85.0%) instances of injectable solutions, 120 (12.2%) aerosol and 6 (0.6%) elixir, while the others were oral solids (17, 1.7%). Analyzing the 966 prescriptions for liquid pharmaceutical and aerosol pharmaceutical forms, it was observed that 189 (18.9%) did not state the concentration of the drug prescribed, namely: in 100.0% of prescriptions for digoxin elixir, enoxaparin, unfractionated heparin, promethazine, tramadol and regular human insulin and NPH insulin, 93.3% for salbutamol in aerosol

form; 90.9% for injectable adrenaline solution, and in 17.4% of prescriptions for morphine injectable solution.

Also, it was observed that 727 (73.95%) high-alert medications prescribed were for electrolytes. The therapeutic range was assessed for 641 of the prescriptions for electrolytes, which were: 28 (82.4%) for dextrose 50%, 306 (88.2%) for sodium chloride 20% and 307 (88.7%) for potassium chloride 10% (Figure 2). The remaining prescriptions of electrolytes were not evaluated for the following reasons: 83 failed to record patient weight while 03 had no dose prescribed, thus precluding analysis.

The analysis of adequacy of dose was possible for 104 of the 256 prescriptions for non-electrolyte medications.

**Table 2.** High-alert medication prescribed in the Pediatric Emergency Service in the period from March 01 to April 30-2012

Drugs	Drugs prescribed		Drugs with prescribed dose	
	(n = 983)	(%)	(n = 836)	(%)
Codeine + Acetaminophen <sup>3</sup>	15	1,5	15	100,0
Dextrose 50% <sup>1</sup>	34	3,5	33	97,0
Digoxin <sup>4</sup>	6	0,6	0	0,0
Dobutamine <sup>1</sup>	2	0,2	1	50,0
Enoxaparin <sup>1</sup>	3	0,3	3	100,0
Epinephrine <sup>1</sup>	11	1,1	0	0,0
Fentanyl <sup>1</sup>	13	1,3	11	84,6
Ketamine <sup>1</sup>	2	0,2	1	50,0
Magnesium sulfate 50% <sup>1</sup>	1	0,1	1	100,0
Midazolam <sup>1</sup>	16	1,6	13	81,2
Morphine <sup>1</sup>	23	2,3	23	100,0
Non-fractionated heparin <sup>1</sup>	4	0,4	4	100,0
NPH insulin <sup>1</sup>	4	0,4	2	50,0
Potassium chloride 10% <sup>1</sup>	346	35,2	345	99,7
Potassium chloride 6% <sup>2</sup>	1	0,1	1	100,0
Promethazine <sup>1</sup>	6	0,6	0	0,0
Propranolol <sup>3</sup>	2	0,2	2	100,0
Regular insulin <sup>1</sup>	6	0,6	2	33,3
Salbutamol <sup>5</sup>	120	12,2	8	6,6
Sodium chloride 20% <sup>1</sup>	347	35,3	346	99,7
Tramadol <sup>1</sup>	21	2,1	21	100,0

<sup>1</sup> Injectable solution; <sup>2</sup> Syrup; <sup>3</sup> Tablet; <sup>4</sup> Elixir; <sup>5</sup> Aerosol.

**Table 3.** Classification according to the Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) of high-alert medication prescribed in the Pediatric Emergency Service in the period from March 01 to April 30-2012

ATC Classification	High-alert medications	Number of high-alert medication by therapeutic class
Anti-thrombotic agent	Enoxaparine <sup>1</sup> Non-fractionated heparin <sup>1</sup>	7 (0,7%)
Agent beta-blocker	Propranolol <sup>3</sup>	2 (0,2%)
Analgesic	Codeine + acetaminophen <sup>3</sup> Morphine <sup>1</sup> Tramadol <sup>1</sup>	59 (6,0%)
Anesthetic	Ketamine <sup>1</sup> Fentanyl <sup>1</sup>	15 (1,6%)
Antihistaminic for systemic use	Promethazine <sup>1</sup>	6 (0,6%)
Cardiac therapy	Digoxin <sup>4</sup> Dobutamine <sup>1</sup>	8 (0,8%)
Medications used in diabetes	NPH insulin <sup>1</sup> Regular insulin <sup>1</sup>	10 (1,0%)
Medications for obstructive diseases of the respiratory system	Salbutamol <sup>5</sup> Epinephrine <sup>1</sup>	131 (13,3%)
Mineral supplement	Potassium chloride 6% <sup>2</sup>	1 (0,1%)
Plasma substitutes and perfusion solutions	Potassium chloride 10% <sup>1</sup> Sodium chloride 20 % <sup>1</sup> Dextrose 50% <sup>1</sup> Magnesium chloride 50% <sup>1</sup>	728 (74,1%)
Psychoepletic	Midazolam <sup>1</sup>	16 (1,6%)

<sup>1</sup>Injectable solution; <sup>2</sup>Syrup; <sup>3</sup>Tablet; <sup>4</sup>Elixir; <sup>5</sup>Aerosol.

The others were not analyzed for the following reasons: 144 (56.2%) due to the absence of the dose prescribed, 4 (3.5%) prescriptions for unfractionated heparin owing to lack of information on patient weight; 2 (1.7%) for regular insulin prescriptions, and 2 (1.7%) for NPH insulin for not having the therapeutic range defined in the reference adopted, although these had been prescribed with stated dose. Prescribed doses for drugs other than electrolytes are given in table 4.

Among the high-alert medications analyzed, 22 (2.2%) were prescribed "if necessary", 14 (63.6%) of these corresponded to the therapeutic class of analgesics. There was also an absence of maximum dose information for 8 (36.3%) prescribed "if necessary" drugs, namely: adrenaline, ketamine, fentanyl, midazolam, morphine and tramadol in injectable solutions.

## Discussion

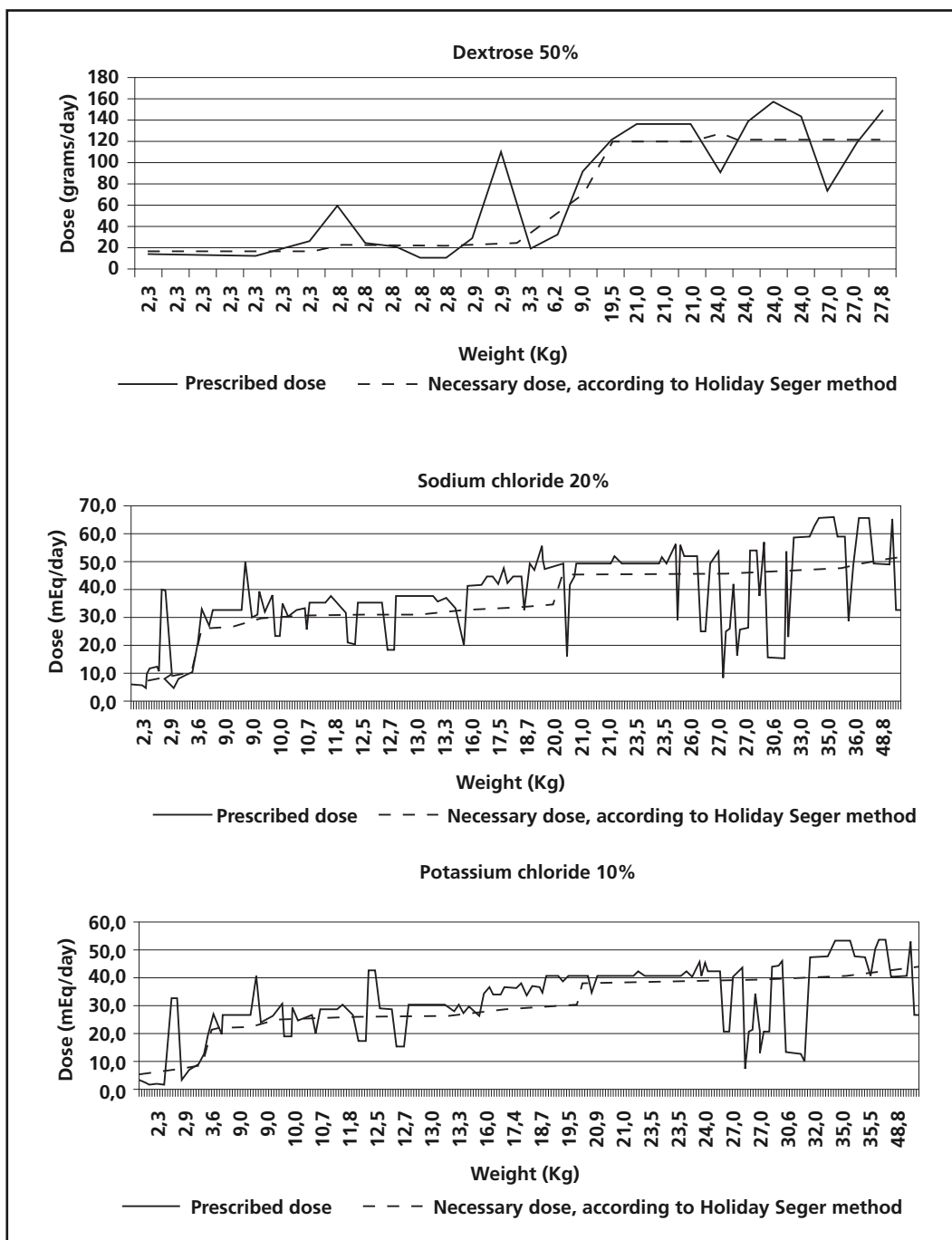
The percentage of high-alert medications observed in this study was far higher than figures reported by another study in Porto Alegre, Brazil, which found only 6.2% high-alert medications prescribed for a pediatric population of a tertiary level hospital.<sup>10</sup> This relates to the fact that the unit assessed in the present study was an emer-

gency service, which requires greater use of high-alert medications compared to an ordinary inpatient unit.

In this sense, it is noteworthy that the high-alert medications identified in this study are normally used in emergency services, highlighting the prevalence of the intravenous route of administration.<sup>15</sup> Given this fact, the need for professionals qualified and accustomed with the use of injectable solutions requiring intravenous administration is evident, since their incorrect prescription or wrong administration can cause patients serious harm.<sup>16</sup>

The predominance of electrolytes among the drugs prescribed, mirroring findings in the literature,<sup>9</sup> is explained by their wide use in maintenance therapy to help maintain the volume and composition of body fluids within normal ranges.<sup>17</sup> The disparity observed between the prescribed doses and dosages recommended by the Holliday-Seger method may stem from the need to adjust the doses by increasing or decreasing the water and electrolytes for various clinical situations that modify normal losses of these.<sup>17</sup>

Errors related to electrolyte prescriptions for intravenous hydration have occurred frequently in the hospital setting, including fatal errors related to the administration of injectable potassium chloride.<sup>18</sup> It is known that



**Figure 2.** Analysis of electrolytes doses (dextrose 50%, sodium chloride 20%, potassium chloride 10%) prescribed to hidric maintenance in the Pediatric Emergency Services in the period from March to April by 2012, according to the Holliday Seager method.

administration of potassium chloride intravenously at excessively high speed, dose or concentration may result in cardiac arrest, and is reported as a cause of death worldwide.<sup>19</sup> One study found that the main observed errors in prescriptions for potassium chloride 10% were related to the dose and pharmaceutical form.<sup>20</sup>

Another electrolyte which requires strict control in its use is sodium chloride 20%, since rapid changes in sodium concentration can result in serious complications such as cardiovascular shock, disorders of the central nervous system, hemolysis and kidney necrosis.<sup>19</sup> Also concerning hydration

maintenance therapy, it is important that patients using hypertonic dextrose are monitored closely for glucose levels, since hyperglycemia is associated to a worse prognosis, calling for adjustments in levels of glucose.<sup>21</sup>

The omission of dose information was an error that drew attention in this study. This fact, coupled with the characteristics of the drugs, possibly augments the risk related to care provided to patients. The presence of the dose of a drug in a prescription is indispensable, since it must be able to induce a pharmacological effect (efficacy) while presenting minimal toxicity (safety).<sup>22</sup>

**Table 4.** Prescribed dose of high-alert medication analyzed in Pediatric Emergency Service on period from March to April by 2012, according to the fourth edition of the Pediatrics Blackbook

Drugs	Prescribed dose	
	Minimum	Maximum
Epinephrine <sup>1</sup>	Without prescribed dose	
Ketamine <sup>1</sup>	2,00 mg/kg	2,00 mg/kg
Potassium chloride 6% <sup>2</sup>	2,72 mEq/kg	2,72 mEq/kg
Codeine + Acetaminophen <sup>3</sup>	1,11 mg/kg	3,92 mg/kg
Digoxin <sup>4</sup>	Without prescribed dose	
Dobutamine <sup>1</sup>	0,01 µg/kg/min (continuous infusion)	0,01 µg/kg/min
Enoxaparine <sup>1</sup>	0,95 mg/kg	0,95 mg/kg
Fentanyl <sup>1</sup>	2,00 µg/kg/hour	3,02 µg/kg/hour
Non-fractionated heparin <sup>1</sup>	Prescribed dose, but without the weight of patient	
NPH insulin <sup>1</sup>	*	*
Regular insulin <sup>1</sup>	*	*
Midazolam <sup>1</sup>	0,63 mg/kg	9,58 mg/kg
Morphine <sup>1</sup>	0,21 mg/kg	0,78 mg/kg
Promethazine <sup>1</sup>	Without prescribed dose	
Propranolol <sup>3</sup>	1,11 mg/kg	1,11 mg/kg
Salbutamol <sup>5</sup>	100 µg/dose	400 µg/dose
Magnesium sulfate 50% <sup>1</sup>	0,65 mEq/kg or 80 mg/kg	0,65 mEq/kg or 80 mg/kg
Tramadol <sup>1</sup>	1,85 mg/kg/day (continuous infusion)	14,91 mg/kg/day

<sup>1</sup>Injectable solution; <sup>2</sup>Syrup; <sup>3</sup>Tablet; <sup>4</sup>Elixir; <sup>5</sup>Aerosol.

\*The dose varies by capillary blood glucose test.

Note: The drugs that were used by Just one patient and had the same prescribed dose during the period of this study showed a minimum dose like to maximum dose.

The inadequacy of the recommended therapeutic range of doses of dobutamine, enoxaparin and tramadol was another important finding. The calculation of pediatric dose is a procedure that requires constant attention, since errors in calculations can cause adverse reactions and toxicity in overdose cases, or inefficacy in underdose cases.<sup>23</sup>

Specifically regarding enoxaparin, the underdosing in prescriptions may have been related to the non-availability of graduated syringes in Brazil, precluding the administration of the exact dose in some cases, for example in children. Thus, the prescriber may have chosen to use a sub-therapeutic dose for this reason, or due to other unknown factors.

The tramadol maximum dose in mg/kg/day proved slightly higher than the recommended level. However, when observing the weight of patients with apparent overdoses, it was observed that the prescribed doses did not exceed the maximum recommended daily dose.

It is noteworthy, however, that the prescription dose is

only one parameter related to patient safety, where other factors that are also important, such as dispensing, manipulation, administration, among others.<sup>2</sup>

The fact that data on patient body weight were absent in some records warrants special attention, since drug doses for pediatric patients are adjusted according to the child's body weight or surface area.<sup>22</sup> The absence of information on patient weight, as was observed for the medication unfractionated heparin, among others, can impair the correct calculation of the dose of the medicines to be prescribed. And where high-alert medication are involved, miscalculation can be fatal, since these have a lower margin of safety and are therefore more likely to harm the patients.<sup>2</sup>

It is also important, when considering pediatric patients, to know the physiological characteristics of the child and the pharmacokinetic parameters of the drug. The simple extrapolation of doses from adults to children, based only on body weight, body surface area or age, can have drastic consequences.<sup>22</sup>

The omission of the concentration of some medicines observed in this study is a flaw that may lead to the substitution of one pharmaceutical presentation for another. The absence of concentration is one of the most common errors observed,<sup>24,25</sup> with rates of up to 22.1% for high-alert medications reported in the literature.<sup>24</sup> Even where drug doses are prescribed, as was the case in this study, lack of concentration information can compromise patient safety in the process of dispensation and administration of drugs.

The predominance of analgesics prescribed as "if necessary" was similar to the finding of Santos and Heineck, although in their study, besides high-alert medication, off-label and unlicensed drugs were also evaluated.<sup>10</sup> The absence of maximum dose for some drugs prescribed as "if necessary" is another problem impacting the safety of patients in use of high-alert medication observed in this study, since specification of minimum and maximum dose as well as the minimum interval between doses is necessary in prescriptions for these drugs.<sup>26</sup>

Lack of concordance among prescriptions for medicines is a significant indicator among medications errors and often these events go undetected, resulting in deficient therapy.<sup>24</sup> In urgent and emergency units, most medication errors involve high-alert medications, since these are usually prescribed and administered without the review of a pharmacist,<sup>15</sup> as was observed in the present study.

In Brazil, the multidisciplinary residency program proposes the involvement of the pharmacist in urgent and emergency care, underscoring the important role this professional has in ensuring patient safety in use of drugs and contributing toward assuring drug efficacy.<sup>25</sup> The presence of pharmacists within clinical units is clearly associated with reductions in mortality and in adverse effects,<sup>27</sup> however there are no studies in the area of emergency to demonstrate this fact.

The inclusion of clinical pharmacists in emergency services is mainly to perform a prospective review of prescriptions and to provide multidisciplinary teams with information on drugs, such as therapeutic dose adjustments according to kidney function, age, or weight; information availability and substitutability of drugs; recommendations on administration and any other guidance on the use of drugs or on restrictions.<sup>28</sup>

Some limitations were identified during the execution of this study, namely: lack of correlation between patient diagnosis and the prescribed doses of high-alert medication, a limiting factor in the accurate analysis of the therapeutic range; the impossibility of interventions when the occurrence of any inadequacies was noted, since this was a retrospective study; difficulty collecting and analyzing data due to the lack of institutional electronic medical records.

Despite the limitations identified, the findings highlight the need to review the processes of use of high-alert

medication within the institution, especially: implementation of protocols for use; differentiated identification on packaging with warning about the proper use and segregated storage; deployment of double-checking procedures before prescription, dispensation and administration<sup>17</sup>; effective pharmacovigilance actions;<sup>29</sup> inclusion of a clinical pharmacist on multidisciplinary teams; mandatory inclusion of patient weight in routine prescriptions, among others.

It is evident, therefore, that although the use of high-alert medication in drug therapy is necessary within pediatric emergency units, this is a reality that poses numerous risks to the patient. It is in this context that the importance of the performance of a qualified health team emerges to ensure compliance of the prescribed doses of high-alert medication and of drug efficacy, where this represents only one of many aspects involved in patient safety.

## Conflicts of interest

The authors have no conflict of interest to declare.

## References

- Golembiewski J, Wheeler PJ. High-Alert Medications in the Perioperative Setting. *Journal of PeriAnesthesia Nursing*. 2007;22(6):435-7.
- Institute for Safe Medication Practices (ISMP). ISMP's list of high-alert medications. [bulletin of the internet] Huntingdon Valley (PA): ISMP; 2008. [access in 28-08-2012]. Available: <http://www.ismp.org/Tools/highalertmedications.pdf>
- Cohen MR. Medication errors. 2<sup>nd</sup> ed. Washington: American Pharmaceutical Association; 2006.
- Otero-López MJ, Alonso-Hernández P, Maderuelo-Fernández JA, Garrido-Corro B, Domínguez-Gil A, Sánchez-Rodríguez A. Acontecimientos adversos prevenibles causados por medicamentos en pacientes hospitalizados. *Med Clin (Barc)*. 2006;126(3):81-7.
- Oliveira RC, Camargo AEB, Cassiani SHB. Strategies to prevent medication errors at Emergency. *Rev Bras Enferm*. 2005; 58(4):39-404.
- Kaushal R, Jaggi T, Walsh K, Fortescue E, Bates D. Pediatric Medication Errors: What Do We Know? What Gaps Remain? *Ambulatory Pediatrics*. 2004;4:73-81.
- Barber N, Rawlins M, Dean Franklin B. Reducing prescribing error: competence, control, and culture. *Qual Saf Health Care*. 2003;12 Supl 1:i29-32.
- Neri EDR. Determination of the profile of prescription of medicines errors in a teaching hospital [dissertation]. Fortaleza (CE): Departamento de Farmácia, Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem, Universidade Federal do Ceará; 2004.
- Soares AQ, Martins MR, Carvalho RF, Cirilo HNC, Modesto ACF, Melo VV, Duarte IP. Assessment of pediatric medication prescriptions in a teaching hospital. *Rev Bras Farm Hosp Serv Saúde*. 2012; 3(1):27-31.
- Santos L, Heineck I. Drug utilization study in pediatric prescriptions of a university hospital in southern Brazil: off-label, unlicensed and high-alert medications. *Farm. Hosp*. 2012;36(4):180-6.
- World Health Organization (WHO). Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Anatomical Therapeutic Chemical classification system with Defined Daily Doses (ATC/DDD Index), [internet] 2006. [access in 02-04-2013]. Available: <http://www.whocc.no/atcddd/>

12. Oliveira RG. Pediatrics: blackbook series. 4 ed. Belo Horizonte: Black Book; 2011.
13. Barbosa AP, Sztajnbok J. Electrolyte disturbances. *Journal of Pediatrics*. 1999;75(Supl 2).
14. Ministério da Saúde (BRASIL). Resolution 196/96 of the National Health Council/MS About Guidelines and Standards for Research involving humans. *Diário Oficial da União*, 10 de outubro de 1996.
15. McCraig L, Burt C. National Hospital Ambulatory Medical Care Survey. Emergency Department Survey. Advance Data for Vital and Health Statistics. US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention. 2002 apud BROWN, M. Medication Safety Issues in the Emergency Department. *Crit Care Nurs Clin N Am*. 2005;17:65-9.
16. Zanin FHC, Simon TFP. Indicators prescription in an emergency department of a public hospital. *Rev Bras Farm Hosp Serv Saúde*. 2012;3(1):42-5.
17. Ferreira LGB. Intravenous hydration therapy. *Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto*. 2011;10(Supl 2):73-84.
18. Carvalho M, Vieira AA. Medical errors in hospitalized patients. *Journal of Pediatrics*. 2002;78(4):261-8.
19. Cohen H, Mandrack, MM. Application of the 80/20 rule in safeguarding the use of high-alert medications. *Crit Care Nurs Clin N Am*. 2002;14:369-74.
20. Rosa MB. Avaliação de intervenções educativas na prescrição de medicamentos potencialmente perigosos, em três hospitais de belo horizonte [thesis of the internet]. Belo Horizonte: Universidade Federal de Minas Gerais [access in 15-10-2012]. Available: [http://www.bibliotecadigital.ufmg.br/dspace/bitstream/handle/1843/BUOS-8QCLGF/tese\\_final\\_mod\\_mb\\_23\\_set.pdf?sequence=1](http://www.bibliotecadigital.ufmg.br/dspace/bitstream/handle/1843/BUOS-8QCLGF/tese_final_mod_mb_23_set.pdf?sequence=1)
21. Choong K, Bohn D. Maintenance parenteral fluids in the critically ill child. *Jornal denPediatria*. 2007;83(Supl.2):S3-10.
22. Bartelink IH, Rademaker CMA, Schobben AFAM, Van den Anker JN. Guidelines on pediatric dosing on the basis of developmental physiology and pharmacokinetic considerations. *Clin Pharmacokinetic*. 2006;45(11):1077-97.
23. Novaes MRCG, Gomes KLG. Studies of medication use in pediatric patients. *Infarma*. 2006;18(7/8):18-20.
24. Rosa MB, Perini E, Anacleto TA, Neiva HM, Bogutchi T. Errors in hospital prescriptions of potentially dangerous medications. *Journal of Public Health*. 2009;43(3):490-8.
25. Néri EDR, Gadêlha PGC, Maia SG, Pereira AGS, Almeida PC, Rodrigues CRM, Portella MP, Fonteles MMF. Errors in prescription of medicines in a Brazilian hospital. *Rev Assoc Med Bras*. 2011; 57(3):306-14.
26. Vries TPGM, Henning RH, Hogerzeel HV, Fresle DAG. Guide for the Good Medical Prescription. OMS Porto Alegre: ArtMed; 1998.
27. Leape LL, Cullen DJ, Clapp MD, Burdick E, Demonaco HJ, Erickson JI, Bates DW. Pharmacist participation on physician rounds and adverse events in the intensive care unit. *JAMA*. 1999;282:267-70.
28. Thomasset K, Faris R. Survey of pharmacy services provision in the emergency department. *Am J Health Syst Pharm*. 2003;60:1561-4.
29. Wannmacher L. Erros: evitar o evitável. Rational Medication use: Selected Themes [article on the Internet]. Brasília: 2005; 2(7):1-6. [cited in 21-03-2013]. Available em: <http://www.opas.org.br/>





## ORIGINALES

# Evaluación preventiva de riesgos en la incorporación de nuevos medicamentos a la práctica asistencial: una propuesta metodológica

Luis Sánchez-Rubio Ferrández, Concepción Esteban Alba, Ismael Escobar Rodríguez, Ana Such Díaz, Nelida Barrueco Fernández y Javier Sáez de la Fuente

*Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Infanta Leonor. Madrid. España.*

### Resumen

**Objetivo:** Presentar una metodología de evaluación preventiva de riesgos de errores de medicación en la incorporación de nuevos medicamentos a la práctica asistencial, así como una descripción de las acciones derivadas de dicha actuación.

**Material y métodos:** Se estableció un Procedimiento Normalizado de trabajo que define el proceso de evaluación de riesgos de los nuevos medicamentos adquiridos por el Servicio de Farmacia antes de ser incorporados al circuito de distribución/dispensación. El farmacéutico cumplimenta la Ficha de Evaluación de Riesgos, cuestionario que facilita el análisis de las características del medicamento y orienta sobre las medidas de seguridad que se deben adoptar en función de los resultados.

**Resultados:** Se evaluaron 64 medicamentos. En 35 (54,6%) se aplicó alguna medida preventiva de seguridad: incorporación a la Guía de Administración de medicamentos por sonda nasogástrica (3 fármacos), aplicación de la instrucción Técnica de cambio de concentración/presentación segura (7), incorporación al listado de medicamentos que contienen látex (3), remisión de notas informativas a los profesionales sanitarios (12), adopción de medidas para almacenamiento seguro (6), incorporación de material educativo en los folletos informativos para pacientes externos (12), incorporación de interacciones farmacológicas a la base de datos (2), inicio de procedimiento de resolución de expediente (1) y comunicación a la AEMPS de errores potenciales por similitud de envases (2).

**Conclusiones:** La implantación de esta evaluación preventiva de riesgos puede resultar una herramienta muy útil a la hora de tomar las medidas para minimizar la probabilidad de que se produzca un error de medicación, antes de que se incorpore a los circuitos de distribución/dispensación.

### PALABRAS CLAVE

Errores de medicación; Prevención; Evaluación preventiva; Metodología

### Risk prevention evaluation in the incorporation of new drugs for healthcare practices: a methodological proposal

### Abstract

**Objective:** Submit a preventive assessment methodology for the risk of medication errors when incorporating new drugs in clinical practice as well as a description of the types of actions arising from such action.

**Materials and methods:** A Standard Operating Procedure was established which defines and plans the process of assessing the risks of new drugs purchased by the Pharmacy Services before being incorporated into the distribution and dispensation channels. The pharmacist responsible for each area fills the Risk Assessment Form, a questionnaire that facilitates the analysis of the product characteristics and provides guidance on safety measures to be taken depending on the results of that assessment. If it is confirmed that the drug requires some additional security measures to be taken, all professionals and technical staff of the Pharmacy Services shall be informed of measures to be taken.

**Results:** Between 2011 and 2013, 64 drugs were assessed. 35 of them (54.6%) required some additional security measure to be applied before being incorporated into clinical practice.

**Conclusions:** The implementation of the method of preventive risk assessment for new drugs purchased by the Pharmacy Services can be a very useful tool when taking the measures deemed necessary to minimize the likelihood of a medication error occurring before they are incorporated into the distribution/dispensing channels put in place by the Pharmacy Services.

### KEYWORDS

Medication errors; Prevention; Preventive assessment; Methodology

Farm Hosp. 2014;38(1):18-24

Farm Hosp. 2014;38(1):18-24

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: lsanchez.rf@gmail.com (Luis Sánchez-Rubio Ferrández).

## Introducción

Los errores de medicación y sus consecuencias constituyen en la actualidad un grave problema de salud pública con importantes repercusiones desde el punto de vista humano, asistencial y económico<sup>1</sup>.

Los profesionales sanitarios tenemos la obligación de ofrecer a los pacientes un ambiente seguro, prevenir el error, y en consecuencia minimizar el riesgo. Para ello es necesario identificarlo, analizar sus causas y tomar las medidas oportunas para evitarlo<sup>2</sup>.

En España, el estudio ENEAS reveló que un 37,4% de los efectos adversos detectados en pacientes hospitalizados estaban causados por medicamentos, de los que un 34,8% eran prevenibles<sup>3</sup>.

El proceso de selección de medicamentos es el primer paso en la cadena de utilización de medicamentos en los hospitales, y puede ser fundamental a la hora de evitar que se produzcan errores derivados de su empleo<sup>4</sup>.

Un error de medicación puede producirse en cualquiera de las fases de la cadena de utilización del medicamento: conservación, almacenamiento, distribución, prescripción, dispensación, preparación y/o elaboración y administración. Los factores de riesgo asociados a este posible error pueden ser variados. Por tanto, el momento de la adquisición de nuevos medicamentos es una gran oportunidad para introducir procedimientos estandarizados que incrementen la seguridad en los procesos farmacoterapéuticos<sup>5</sup> si se identifican las características potencialmente asociadas a una mayor probabilidad de error (factores de riesgo), además del habitual análisis de eficacia, seguridad y coste, realizado ya previamente, y que forma parte del proceso de selección y evaluación de medicamentos.

Por ello, es muy recomendable que se establezcan protocolos de actuación o medidas dirigidas a mejorar la seguridad en la utilización de ese nuevo fármaco, siempre antes de que se incorpore a la práctica clínica asistencial del Hospital, minimizando por tanto el riesgo, al adelantar o identificar posibles fallos en los sistemas antes, y no después de que se produzcan y puedan causar daños al paciente<sup>1</sup>.

El objetivo del presente trabajo es presentar una metodología de evaluación preventiva de riesgos de errores de medicación en la incorporación de medicamentos a la práctica asistencial diaria, así como una descripción de los tipos de acciones derivadas de dicha actuación.

## Material y métodos

En el año 2011 se estableció en el Servicio de Farmacia un Procedimiento Normalizado de Trabajo (PNT) que define y planifica el proceso de evaluación del riesgo potencial de los nuevos medicamentos adquiridos por el Servicio de Farmacia antes de su incorporación a los circuitos de distribución, prescripción, dispensación y administración.

El PNT referido incluye un formulario de Evaluación de Riesgos<sup>4</sup> que debe ser cumplimentado en cada caso por el farmacéutico responsable del área asistencial en la que va a emplearse cada medicamento.

Dicho formulario, tipo *check list*, consiste en una descripción sistemática de los principales puntos a tener en cuenta cuando se evalúan los aspectos de seguridad de un nuevo medicamento, lo que permite un análisis de sus características, y su resultado orienta sobre las medidas de seguridad que se deben adoptar para cada caso, si fueran necesarias. Este *Check list* es una adaptación del trabajo de Otero López MJ *et al*.<sup>4</sup>

La metodología de trabajo que aplica el referido PNT consta de los siguientes pasos:

1. Cumplimentar el cuestionario de "Análisis de las características del medicamento" (Tabla 1) en el cual se formulan una serie de preguntas, tipo *check list*, sobre el nombre del medicamento y su posible similitud con otras especialidades, el correcto etiquetado, las características del envase, o consideraciones especiales a tener en cuenta a la hora de la preparación/elaboración, administración, conservación, estabilidad físico/química, y/o existencia de interacciones clínicamente relevantes con otros medicamentos o alimentos.
2. Analizar el cuestionario anterior para identificar los puntos susceptibles de ocasionar un error en el circuito de adquisición-dispensación-administración del medicamento evaluado.
3. Establecer, de forma normalizada, las medidas o requerimientos de seguridad necesarios para prevenir potenciales errores de medicación en función del apartado anterior (Tabla 2). Una vez implementadas, dichas medidas son comunicadas en cada caso a todo el personal facultativo y técnico del Servicio de Farmacia, y quedan registradas en la Ficha de Evaluación de Riesgos (Tabla 3).
4. Se realiza un seguimiento de estos fármacos por parte del Servicio de Farmacia para comprobar que se han implementado todos los requerimientos adicionales de seguridad, y que no se han producido errores en etapas posteriores.

## Resultados

Se realizó un análisis retrospectivo de las evaluaciones preventivas de riesgos realizadas para los medicamentos incorporados en nuestro Centro entre Enero de 2011 y Agosto de 2013.

Se evaluaron un total de 64 fármacos durante el período de estudio, siempre antes de ser incorporados al Hospital, de los cuales 29 (45,3%) estaban destinados a su utilización en el área de Pacientes Externos, 11 (17,2%) al área de Pacientes Ambulantes, y el resto (37,5%) al área de Hospitalización.

**Tabla 1.** Análisis de las características del medicamento<sup>4</sup>

Nombre del medicamento	Observaciones: Propuesta de seguridad
1. ¿El nombre del medicamento es similar a otro incluido en la GFT? Cuando se escriba el nombre del medicamento, se puede equivocar con: Principio activo _____ Marca comercial _____	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> NO
2. ¿El envase o la etiqueta del medicamento es similar a otro incluido en la GFT? <input type="checkbox"/> El envasado es similar en tamaño, diseño, color, etc. <input type="checkbox"/> Etiquetado similar en tamaño, diseño, color, etc.	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> NO
3. ¿El etiquetado del medicamento es correcto? En la etiqueta se indica: <input type="checkbox"/> Nombre especialidad <input type="checkbox"/> Principio activo <input type="checkbox"/> Dosis <input type="checkbox"/> Volumen total vial/ampolla <input type="checkbox"/> Concentración por unidad de volumen <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> Vía de administración <input type="checkbox"/> Condiciones de conservación: en nevera, protegido de la luz	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> NO
4. ¿El medicamento tiene alguna característica especial? <input type="checkbox"/> Fotosensible Sí NO <input type="checkbox"/> Contiene látex Sí NO <input type="checkbox"/> Conservación en nevera Sí NO <input type="checkbox"/> Conservación en congelador Sí NO <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> Medicamentos citostático Sí NO	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> NO
5. Precauciones en la preparación <input type="checkbox"/> Es incompatible con alguna solución inyectable habitual (G5% o ClNa 0,9%) _____ <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> Es incompatible con otros medicamentos _____ <input type="checkbox"/> Es necesario observar alguna otra precaución especial: <input type="checkbox"/> Se reconstituye con un disolvente especial <input type="checkbox"/> Concentración de la solución preparada debe estar entre determinados límites <input type="checkbox"/> Se debe usar filtro <input type="checkbox"/> Se debe evitar el PVC <input type="checkbox"/> Otros _____	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> NO
6. Precauciones en la administración <input type="checkbox"/> No se puede fraccionar o triturar las presentaciones orales <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> Se debe considerar el horario de administración respecto a las comidas o el tipo de alimentos <input type="checkbox"/> Es preciso utilizar algún dispositivo especial para la administración <input type="checkbox"/> Es necesaria una determinada velocidad de infusión <input type="checkbox"/> Es necesario considerar alguna otra precaución especial: administrar por vía central, usar filtros, etc. <input type="checkbox"/> Otros: _____	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> NO
7. Interacciones del medicamento o contraindicaciones <input type="checkbox"/> Es necesario evitar el uso concomitante con algunos medicamentos <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> Es necesario ajustar la dosis si se usa concomitante con algunos medicamentos	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> NO

Cabe destacar que 20 de los medicamentos evaluados pertenecen al grupo L (Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores) de la clasificación ATC y 11 al grupo J (Antiinfecciosos de uso sistémico), siendo así los grupos más numerosos (Tabla 4).

En cuanto al motivo de la adquisición de dichos medicamentos por el Servicio de Farmacia, en el 29,7% de los casos se debió a una autorización individualizada para tratamientos específicos por parte de la Dirección Médica del Hospital (medicamentos no incluidos en Guía Farmacoterapéutica del Hospital autorizados para pacientes concretos y adquiridos por primera vez por el Servicio de Farmacia, ej: Tadalafilo, Panitumumab, Vinflunina, etc.), el 17,1% eran medicamentos en Condiciones Especiales

de Uso según el RD 1015/2009 (Ejemplo: Brentuximab en un paciente con Linfoma de Hodgkin refractario a otros alternativas, Pirferidona, etc), el 9,3% por cambios en la presentación ó en la concentración del medicamento, el 9,3% debido a problemas de suministro, un 12,5% por inclusión en la Guía Farmacoterapéutica del Hospital y un 22,1% debido a cambios en la marca comercial del medicamento.

En 35 de los 64 medicamentos evaluados (54,6%) fue necesario establecer al menos una medida adicional de seguridad antes de su incorporación a la práctica asistencial.

Las medidas adicionales de seguridad realizadas fueron las siguientes:

**Tabla 2.** *Requerimientos adicionales de seguridad*<sup>4</sup>

1	Acondicionamiento y aspecto similar a otro medicamento	1.1. Colocación en cestas de KARDEX® diferentes 1.2. Colocación en huecos Pyxis® alejados (diferente bandeja en consola-SAD y diferente puerta en armario-SAD) 1.3. Comunicación a Técnicos de Farmacia
2	Interacción con ingesta sólida	2.1. Incorporar a material educativo de paciente externo 2.2. Incorporar en la ficha del medicamento, en el apartado "observaciones de enfermería"
3	Medicamento de administración oral que no se puede triturar ni partir	3.1. Incorporar en al guía de administración de medicamentos por sonda nasogástrica
4	Incorporación de dos o más dosificaciones diferentes del mismo medicamento	4.1. Colocación en cestas de KARDEX® diferentes 4.2. Colocación en huecos de Pyxis® alejados (diferente bandeja en consola-SAD y diferente puerta en armario-SAD) 4.3. Si tuviera riesgo en prescripción y/o administración, comunicar a facultativos o Supervisor 4.4. Comunicación explicativa a Técnicos de Farmacia
5	Problema de equivalencia terapéutica entre medicamentos para la misma indicación	5.1. Estudio de ficha técnica e información a facultativos prescriptores
6	Cambio de concentración de medicamento	6.1. Aplicar PNT de Cambio de especialidad-concentración. 6.2. Actualización de la guía farmacoterapéutica del hospital 6.3. Comprobación en SELENE® del cambio
7	Fotosensible	7.1. Comprobar que en ficha del medicamento está marcado fotosensible 7.2. Colocación en PYXIS protegida
8	Termolábil	8.1. Comprobar que en la ficha del medicamento está marcado como termolábil. 8.2. Averiguar si se disponen de datos de estabilidad a temperatura ambiente e incorporar los datos al fichero de estabilidades de medicamentos termolábiles
9	Citotóxico	9.1. Colocación en el almacén de citotóxicos o nevera de citotóxicos según proceda 9.2. Incorporación a la tabla de preparación y estabilidades de medicamentos citotóxicos
10	Contiene látex	10.1. Comprobar que en ficha del medicamento está marcado látex 10.2. Incorporar a la guía de medicamentos que contienen látex
11	Estabilidad limitada (vehículo o volumen) en medicamento parenteral	11.1. Nota explicativa y preventiva a Supervisores de Unidades de Enfermería que administren el fármaco
12	Interacciones con otros medicamentos	12.1. Incorporar las interacciones de relevancia clínica en el programa de Farmatools® 12.2. Actualización de las interacciones en SELENE® si procede
13	Precauciones en la preparación	13.1. Comunicación a los Técnicos de Farmacia las precauciones en la preparación 13.2. Comunicación a enfermería las precauciones en la preparación
14	Precauciones en la administración	14.1. Comunicar a enfermería las precauciones en la administración
15	Otros	15.1. Acción preventiva según factor de riesgo detectado.

- Incorporación a la Guía de Administración de Medicamentos por Sonda Nasogástrica del Hospital de aquellos fármacos que no pueden ser partidos ni triturados.
- Aplicación de la Instrucción Técnica de sustitución segura de medicamentos por cambio de concentración, procedimiento interno del Servicio de Farma-

cia que se aplica ante cualquier cambio en la presentación de un medicamento (concentración, forma farmacéutica, dosis, etc.) o modificación de alguna de sus características que pueda inducir a error, y que establece un procedimiento que engloba desde la adquisición y recepción del medicamento hasta la retirada de la concentración ó presentación susti-

**Tabla 3.** Ficha de Evaluación de Riesgo de Medicamentos

Medicamento	
Principio activo-dosis-forma farmacéutica-unidades por envase (marca comercial®)	
Comunicación	
Comunicado por:	Fecha:
Motivo de adquisición del medicamento	<input type="checkbox"/> Inclusión en guía farmacoterapéutica <input type="checkbox"/> Condición especial de uso (RD 1015/2009) <input type="checkbox"/> Autorización individual por dirección médica <input type="checkbox"/> Problema de suministro <input type="checkbox"/> Otros
Área asistencial:	<input type="checkbox"/> P. Externos <input type="checkbox"/> P. Ambulantes <input type="checkbox"/> P. Hospitalizados
Evaluación del riesgo	
Realizado por:	Fecha:
<input type="checkbox"/> Sin requerimiento adicional de seguridad <input type="checkbox"/> Requerimiento adicional de seguridad	
Requerimiento adicional de seguridad	
¿Se incluye en la GMAR*? <input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO	
Comunicación e implementación de requerimiento adicional de seguridad	
<input type="checkbox"/> Comunicado FEAS <input type="checkbox"/> Comunicado a Técnicos de Farmacia <input type="checkbox"/> Requerimiento adicional de seguridad implementado	Fecha: Fecha:
Fecha implantación:	

\* GMAR: Guía de Medicamentos de Alto Riesgo.

tuida de los stocks de las plantas de hospitalización, así como la actualización de las bases de datos y guías de medicamentos del Hospital y la comunicación de dichos cambios a los profesionales sanitarios del Centro.

- Incorporación de fármacos al listado de medicamentos que contienen Látex.
- Remisión de notas informativas a los profesionales sanitarios implicados tanto en la prescripción como en la administración del medicamento, en las cuales se explican las características especiales de que han motivado el requerimiento de seguridad y la actividad preventiva.
- Comunicación a la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS), a través del portal de Uso Seguro de Medicamentos y Productos Sanitarios de la Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid, de errores potenciales de medicación por similitud en el envase ó en el cartón.
- Inicio de un procedimiento de resolución del contrato de expediente de adjudicación, ya que no coin-

**Tabla 4.** Distribución de medicamentos evaluados por grupos ATC

Grupo Terapéutico Clasificación ATC	Nº de medicamentos
A (Tracto alimentario y metabolismo)	6
B (Sangre y órganos formadores de sangre)	5
C (Sistema Cardiovascular)	3
D (Dermatológicos)	1
G (Sistema genitourinario y hormonas sexuales)	1
H (Preparados hormonales sistémicos excluyendo hormonas sexuales e insulinas)	2
J (Antiinfecciosos para uso sistémico)	11
L (Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores)	20
M (Sistema musculoesquelético)	4
N (Sistema Nervioso)	8
S (Órganos de los sentidos)	1
V (Varios)	2

cidían el etiquetado del medicamento en cuestión con las muestras remitidas por el laboratorio para su valoración durante la tramitación de dicho expediente.

- Adopción de medidas para el almacenamiento seguro de medicamentos, distanciados entre ellos en los Sistemas Automatizados de Dispensación (SAD) y en el almacén automatizado para evitar confusiones, en el caso de fármacos con un nombre similar o con un material de acondicionamiento de aspecto parecido.
- Incorporación al material educativo utilizado en el plan de formación del paciente externo, en aquellos medicamentos en los que se detecta que presentan características especiales de conservación, preparación, administración ó interacciones con otros medicamentos o con alimentos.
- Incorporación de interacciones farmacológicas de relevancia a la base de datos de Farmatools® para su aplicación en el proceso de validación de la prescripción efectuado por el Servicio de Farmacia.

La distribución de dichas actividades preventivas en los fármacos afectados se recoge en la tabla 5.

**Tabla 5.** Distribución de actividades preventivas en los fármacos afectados

Medida adicional de seguridad	Nº de fármacos	% (n = 35)
Incorporación a la guía de Medicamentos por Sonda Nasogástrica	3	8,5%
Aplicación de Instrucción Técnica de cambio de concentración/ presentación segura	7	20%
Incorporación al listado de medicamentos que contienen Látex	3	8,5%
Remisión de notas informativas a los profesionales sanitarios implicados	12	34,2%
Comunicación a la AEMPS de errores potenciales de medicación por similitud de envases	2	5,7%
Inicio de procedimiento de resolución de expediente	1	2,8%
Adopción de medidas para el almacenamiento seguro	6	17,1%
Incorporar material educativo en los folletos de información al paciente externo	12	34,2%
Incorporación de interacciones farmacológicas relevantes en la base de datos de Farmatools®	2	5,7%

## Discusión

Con el desarrollo de programas de evaluación de medicamentos de nueva adquisición, lo que se pretende es conseguir un triple objetivo: incrementar la seguridad de los pacientes y de los profesionales sanitarios, mejorar la calidad de la asistencia y reducir los costes ocasionados por los errores de medicación<sup>6</sup>. Por tanto, una vez tomada la decisión de selección de un medicamento, es imprescindible que se adopten los principios básicos de reducción de riesgos, y así establecer un mecanismo de identificación de los posibles errores potenciales y de la gravedad de sus efectos, así como de las medidas que se deben tomar para prevenirlos<sup>4</sup>.

Las estrategias en seguridad del paciente se enfocan al desarrollo de medidas dirigidas a mejorar los sistemas y, para abordarlas, los profesionales sanitarios necesitan disponer de herramientas que les ayuden a identificar sus riesgos<sup>7</sup>. En este contexto, las herramientas de autoevaluación pueden resultar muy útiles para avanzar en la mejora de la seguridad, ya que permiten hacer un diagnóstico de la situación y orientan en la toma de decisiones.

Otro punto importante es informar a los profesionales sanitarios sobre las características de las nuevas especialidades que se introduzcan en la GFT (dosificación, interacciones, preparación, forma de administración), así como de todos los cambios que se realicen con la finalidad de facilitar su uso adecuado y seguro.

La implantación de este procedimiento de trabajo puede resultar una herramienta muy útil a la hora de analizar las características de los medicamentos de nueva adquisición y tomar las medidas que se consideren oportunas para reducir ó incluso eliminar la probabilidad de que se produzca un error de medicación antes de que se incorpore a los circuitos de prescripción-distribución-dispensación-administración en las diferentes áreas asistenciales del hospital o incluso de su área de influencia.

Asimismo, es fundamental un seguimiento continuado de la efectividad de los requerimientos implementados en términos de reducción de errores<sup>8</sup>.

## Bibliografía

1. Otero MJ. Prácticas para mejorar la seguridad de los medicamentos de alto riesgo. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud Ministerio de Sanidad y Consumo del Gobierno de España. Diciembre 2007.
2. Durán García ME, Jiménez Muñoz AB, Martínez Fernández-Llamazares C, Cantero Caballero M, Sanjurjo Sáez M, Rodríguez Pérez P. Evaluación de un programa para la prevención de errores de prescripción y de transcripción de un hospital terciario. Rev. OFIL 2005; 15(3):31-41.
3. Agencia de Calidad del Sistema Nacional de Salud. Estudio Nacional sobre Efectos Adversos ligados a la hospitalización (ENEAS 2005). Informe. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; Febrero 2006.
4. Otero López MJ, Martín Muñoz R, Santos Ramos B, Puigventós Latorre F, Delgado Sánchez O. Seguridad de medicamentos. Importan-

- cia del proceso de selección de medicamentos en la prevención de errores de medicación. *Farm Hosp.* 2003;24(4):264-70.
5. Otero MJ. Errores de medicación y gestión de riesgos. *Rev Esp Salud Pública* 2003;77:527-40.
  6. Martínez López FJ, Ruiz Ortega JM. Concepto y metodología de la gestión de riesgos sanitarios. En: Martínez López FJ, Ruiz Ortega JM, editores. *Manual de gestión de riesgos sanitarios*. Madrid: Díaz de Santos, 2001. p. 53-67.
  7. Otero López MJ, Martín Muñoz MR, Castaño Rodríguez B, Palomo Cobos L, Gajaraville Ordoñana G, Codina Jané C, Martínez Cutillas J, Pérez Encinas M, Salvador Garrido P, Santos Rubio MD. Evaluación de las prácticas de seguridad de los sistemas de utilización de medicamentos en los hospitales españoles (2007). *Med Clin Monogr (Barc)*. 2008;131(Supl 3):39-47.
  8. Otero López MJ. Nuevas iniciativas para mejorar la seguridad de la utilización de los medicamentos en los hospitales. *Rev Esp Salud Pública* 2004;78:323-39.



## ORIGINALES

## Análisis comparativo de la seguridad de la triple terapia con telaprevir entre pacientes mono infectados por VHC y coinfectados por VIH

C. Sangrador Pelluz, F. J. Maiques Llácer y E. Soler Company

Servicio de Farmacia. Hospital Arnau de Vilanova. Valencia. España.

### Resumen

**Objetivo:** Conocer las posibles diferencias en cuanto al perfil de toxicidad de la triple terapia con telaprevir entre pacientes mono infectados y coinfectados.

**Método:** Estudio observacional retrospectivo (Enero 2012- Noviembre 2013) de los pacientes con VHC genotipo 1, tanto mono infectados como coinfectados por VIH, que hubieran finalizado las 12 semanas de tratamiento con telaprevir. Se recogieron las variables necesarias para caracterizar a los pacientes, y aquellas referentes al tratamiento recibido. La clasificación de la toxicidad se realizó según criterios de la División del SIDA v.1.0. Se realizó un análisis estadístico descriptivo y comparativo empleando el programa SPSS v.15.0.

**Resultados:** Se incluyeron 100 pacientes, 41% coinfectado con el VIH. Se observó una tasa de cirrosis hepática superior en pacientes coinfectados (97,6% vs 52,5%  $p < 0,001$ ).

Toxicidad: mayor incidencia hiperbilirrubinemia en coinfectados (51,2% vs 27,1%  $p = 0,012$ ). Toxicidad por grados: no se observaron diferencias en la toxicidad leve-moderada entre ambos grupos, mientras que la hiperbilirrubinemia grave fue mayor en los pacientes coinfectados (26,8% vs 3,4%  $p = 0,001$ ).

Se observó mayor empleo de eritropoyetina exógena (39,9% vs 12,2%  $p = 0,003$ ), y de ajuste de dosis de ribavirina (64,4% vs 26,8%  $p < 0,001$ ) en pacientes mono infectados.

**Conclusiones:** Se evidencia un perfil de toxicidad similar entre ambos grupos a excepción de la hiperbilirrubinemia que aparece en mayor grado en los pacientes coinfectados (posiblemente relacionada con el uso de atazanavir), y al menor empleo de eritropoyetina exógena y de reducción de dosis de ribavirina en los mismos.

### Comparative analysis of the safety of triple therapy with telaprevir between HCV mono infected and HIV coinfect patients

#### Abstract

**Purpose:** To know the possible differences in the toxicity profile of triple therapy with telaprevir between mono infected and coinfect patients.

**Method:** A retrospective observational study (January 2012- November 2013) of patients with HCV genotype 1, both mono infected and coinfect with HIV, who had completed 12 weeks of treatment with telaprevir. The necessary variables were collected to characterize patients and the treatment received. The classification was made according to the toxicity criteria of the Division of AIDS v.1.0. A descriptive and comparative statistical analysis using the SPSS v.15.0 software was performed.

**Results:** 100 patients were included, 41% coinfect with HIV. Cirrhosis rate was observed at higher coinfect patients (97.6% vs 52.5%,  $p < 0.001$ ).

**Toxicity:** increased incidence in coinfect hyperbilirubinemia (51.2% vs 27.1%  $p = 0.012$ ). Toxicity grades: no differences in mild-moderate toxicity were observed between the two groups, while severe hyperbilirubinemia was higher in coinfect (26.8% vs 3.4%  $p = 0.001$ ). Increased use of exogenous erythropoietin (39.9% vs 12.2%  $p = 0.003$ ) was observed, and dose adjustment of ribavirin (64.4% vs 26.8%  $p < 0.001$ ) in mono infected patients.

**Conclusions:** The study shows a similar toxicity profile between the two groups except for hyperbilirubinemia appears greater in coinfect patients (possibly related to the use of atazanavir) and less use of exogenous erythropoietin and dose reduction of ribavirin in them.

#### PALABRAS CLAVE

Telaprevir; Seguridad; Triple terapia; Coinfectados VIH; Hepatitis C

#### KEYWORDS

Telaprevir; Safety; Triple therapy; Coinfect Patients; Hepatitis C

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: sangrador\_cri@gva.es (Cristina Sangrador Pelluz)



## Introducción

La infección por el virus de la hepatitis C (VHC) es un problema de salud grave que afecta aproximadamente al 3% de la población mundial, alrededor de 180 millones de personas<sup>1,2</sup>.

En Europa las tasas de infectados crónicos por VHC oscilan entre el 1,5 y el 3%<sup>3</sup>. La prevalencia de infección por VHC en portadores del VIH varía según distintos estudios entre un 45 y un 65%<sup>4</sup>.

En la actualidad, el genotipo viral ha emergido como uno de los factores más influyentes en la posibilidad de curación en pacientes con hepatitis C. La infección por genotipo 1 constituye la forma más común de VHC y representa el 75% de los infectados por en España<sup>5</sup>.

La llegada de los antivirales de acción directa sobre el VHC, telaprevir y boceprevir, ha permitido superar el techo de la eficacia de la terapia convencional basada en la combinación de interferón pegilado y ribavirina<sup>6,7</sup>. Estos nuevos fármacos, fueron aprobados en el año 2011 para el tratamiento de pacientes con hepatitis C crónica genotipo 1 en combinación con terapia convencional<sup>8</sup>.

El tratamiento con telaprevir ha sido evaluado en los ensayos clínicos fase III ADVANCE<sup>9</sup> y REALICE<sup>10</sup>, en los que se describe respuesta viral sostenida del 75% en los pacientes naive y del 50% en pacientes que habían fracasado a terapias previas. En cuanto al perfil de toxicidad descrito en dichos ensayos clínicos, las reacciones adversas (RAM) de grado 2 o superior notificadas con mayor frecuencia (incidencia  $\geq$  5,0%) en los ensayos clínicos al asociar telaprevir fueron anemia, exantema, prurito, náuseas y diarrea<sup>8-10</sup>. Sin embargo, éste difiere cuando se toma de estudios cuyos resultados se han obtenido de la práctica clínica habitual<sup>11,12</sup>. En ellos destaca la mayor incidencia de toxicidad hematológica, tasa de transfusiones, empleo de eritropoyetina exógena y ajuste de dosis de ribavirina, mientras que en el caso del exantema cutáneo la incidencia fue inferior o similar a la referida en los ensayos publicados<sup>9,10</sup>.

Dado que la población coinfectada por VHC-VIH no fue incluida en los ensayos clínicos que llevaron a la aprobación del telaprevir, en la actualidad se dispone de pocos datos relativos a la seguridad y efectividad de este nuevo fármaco en el contexto de la coinfección. La selección de pacientes, las potenciales interacciones farmacológicas y la superposición de las toxicidades de ambos tratamientos representan los principales retos a la hora de plantear la utilización de telaprevir en este tipo de pacientes<sup>13</sup>.

Es por ello que el objetivo del estudio fue conocer las posibles diferencias en cuanto al perfil de toxicidad de la triple terapia con telaprevir entre pacientes mono infectados y coinfectados, con el fin de mejorar la seguridad de los pacientes.

## Material y método

Estudio observacional retrospectivo de 1 año y 11 meses de duración (Enero 2012- Noviembre 2013) realizado en nuestro Departamento de Salud.

### Población

Los criterios de inclusión fueron:

Pacientes adultos infectados por VHC genotipo 1, tanto mono infectados como coinfectados por VIH, que hubieran finalizado las 12 semanas de tratamiento con telaprevir en combinación con peginterferon y ribavirina durante el periodo de estudio.

### Método

A partir de los programas informáticos empleados en el Servicio de Farmacia para la atención a pacientes externos, Farmasyst® y Orion Clinic®, se recogieron las variables necesarias para caracterizar a los pacientes, y aquellas referentes al tratamiento recibido.

Se recogieron las siguientes variables relacionadas con los pacientes: edad, sexo, genotipo del VHC, grado de fibrosis, tipo de paciente (naive o pretratados), y coinfección con VIH.

En cuanto al tratamiento se registraron: reacciones adversas analíticas recogidas en la historia clínica, necesidad de transfusión, de factores estimuladores de eritropoyesis, o de factores estimuladores de colonias de granulocitos, reducciones de dosis de peginterferon y/o ribavirina, y suspensiones de tratamiento.

### Evaluación de la seguridad

La seguridad se valoró identificando el tipo y la gravedad de los eventos adversos desencadenados por el tratamiento. La clasificación de las RAM se realizó siguiendo los criterios de la División del SIDA (DAIDS, versión 1.0)<sup>8</sup>. En la comparación de la toxicidad por grados, se agruparon los grados 1 y 2 y se definieron como toxicidad leve-moderada, y los grados 3 y 4 como toxicidad grave.

### Análisis estadístico

Los datos se analizaron mediante el programa estadístico SPSS® versión 15.0. Se realizó un análisis descriptivo, incluyendo medidas de tendencia central y dispersión para las variables cuantitativas, y frecuencias absoluta y relativa para las categóricas. En cuanto al análisis comparativo, se empleó el T-test para comparar variables continuas, y el test Chi-cuadrado para comparar en función de una variable categórica.

## Resultados

Se incluyeron 100 pacientes, de los cuáles el 41% estaba coinfectado con el VIH. Las diferencias entre

**Tabla 1.** Diferencias entre pacientes mono infectados y coinfectados en cuanto a características demográficas y de tipo de paciente

Variable	Grupo mono infectados VHC N = 59 n (%)	Grupo coinfectados VHC-VIH N = 41 n (%)	Valor p (prueba Chi-cuadrado)
Sexo (hombres)	44 (74,6%)	35 (85,4%)	0,146
Edad (media ± SD)	55,1 ± 9,2	47,2 ± 4,6	< 0,001*
Genotipo 1b	41 (69,5%)	21 (51,2%)	0,051
Naive	24 (40,7%)	20 (48,8%)	0,275
Respondedor parcial	9 (15,3%)	2 (4,9%)	0,092
Recaedor	17 (28,9%)	16 (39%)	0,197
Respondedor nulo	9 (15,3%)	3 (7,3%)	0,189
Cirrosis	31 (52,5%)	40 (97,6%)	< 0,001

\*Se aplicó la prueba T-Test para la comparación de medias.

ambos grupos en cuanto a las características demográficas y el tipo de paciente se resumen en la tabla 1.

El tratamiento antirretroviral empleado en pacientes coinfectados con VIH en combinación con la triple terapia con telaprevir se recoge en la tabla 2.

La comparación de la seguridad (incluyendo todos los grados de las RAM) del tratamiento combinado con telaprevir entre ambos grupos se detalla en la tabla 3. En

**Tabla 2.** Tratamiento antirretroviral empleado en pacientes coinfectados

Tratamiento antirretroviral	Pacientes n (%)
Emtricitabina/Tenofovir + Etravirina	9 (21,9%)
Emtricitabina/Tenofovir + Raltegravir	6 (14,6%)
Emtricitabina/Tenofovir + Atazanavir	6 (14,6%)
Etravirina + Raltegravir	5 (12,2%)
Abacavir/Lamivudina + Etravirina + Atazanavir	2 (4,9%)
Atazanavir + Ritonavir + Etravirina	1 (2,4%)
Emtricitabina/Tenofovir + Raltegravir + Etravirina	1 (2,4%)
Abacavir/Lamivudina + Atazanavir + Ritonavir	1 (2,4%)
Etravirina + Raltegravir + Lamivudina + Atazanavir + Darunavir	1 (2,4%)
Etravirina + Raltegravir + Lamivudina + Atazanavir	1 (2,4%)
Etravirina + Atazanavir	1 (2,4%)
Raltegravir + Atazanavir	1 (2,4%)
Lamivudina + Raltegravir + Tenofovir	1 (2,4%)
Etravirina + Raltegravir + Ritonavir + Atazanavir + Lamivudina	1 (2,4%)
Etravirina + Raltegravir + Atazanavir + Ritonavir	1 (2,4%)
Etravirina + Ritonavir + Atazanavir + Lamivudina	1 (2,4%)

**Tabla 3.** Comparación de las RAM (incluyendo todos los grados) entre ambos grupos de pacientes

Reacción adversa	Grupo mono infectados VHC N = 59 n (%)	Grupo coinfectados VHC-VIH N = 41 n (%)	Valor p (prueba Chi-cuadrado)
Anemia	41 (69,5%)	21 (51,2%)	0,051
Neutropenia	28 (47,5%)	19 (43,3%)	0,538
Linfopenia	25 (42,4%)	16 (39%)	0,450
Trombocitopenia	45 (76,3%)	31 (75,6%)	0,561
Hiperuricemia	26 (44,1%)	24 (58,5%)	0,111
Alteración creatinina	4 (6,8%)	1 (2,4%)	0,314
Hiperbilirrubinemia	16 (27,1%)	21 (51,2%)	0,012

cuanto al análisis de la toxicidad clasificada por grados, las diferencias entre ambos grupos se recogen en la tabla 4.

El ajuste de dosis de ribavirina se realizó en 38/59 (64,4%) de los pacientes mono infectados frente a 11/41 (26,8%) en los coinfectados ( $p < 0,001$ ). La suspensión del tratamiento con telaprevir debido a la toxicidad tuvo lugar en 8/59 (13,6%) en pacientes mono infectados, mientras que no se notificó ningún caso en el grupo de los coinfectados ( $p = 0,012$ ).

Las diferencias entre ambos grupos en cuanto a la utilización de la terapia de soporte se recogen en la tabla 5.

## Discusión

En la actualidad no existen estudios comparativos directos que evalúen las diferencias en cuanto a seguridad en la triple terapia con telaprevir entre mono infectados y coinfectados por VIH. Únicamente se dispone de dos estudios de utilización de telaprevir en la práctica clínica habitual, el estudio CUPIC<sup>12</sup> para pacientes mono infectados cirróticos, y el estudio TelapreviH<sup>14</sup> para pacientes coinfectados. Este último tiene especial interés ya que se evalúan los resultados del telaprevir en un grupo de pacientes que no fueron incluidos en los ensayos clínicos pivotaes y para los que no está aprobada la indicación de tratamiento con este fármaco, aunque su uso en la práctica clínica bajo las recomendaciones de la Agencia Española del Medicamento (AEMPS)<sup>3</sup> se ha convertido en una práctica habitual en numerosos hospitales.

En nuestro estudio, ambos grupos de pacientes fueron similares respecto a las principales características demográficas recogidas. Sin embargo, se observó una edad superior en el grupo de los mono infectados y una tasa de cirrosis hepática superior en los pacientes coinfectados (97,6% vs 52,5%  $p < 0,001$ ). Esta última puede ser debida a que las recomendaciones de la AEMPS<sup>3</sup> exigen un grado de fibrosis más avanzado (F3 o F4) en este tipo de pacientes que en pacientes mono infectados (también

**Tabla 4.** Comparación de la toxicidad clasificada por grados entre ambos grupos

Reacción adversa	Toxicidad G1-G2 n (%)		P valor	Toxicidad G3-G4 n (%)		P valor
	Monoinfectados	Coinfectados		Monoinfectados	Coinfectados	
Anemia	29 (49,2%)	17 (41,5%)	0,290	12 (20,3%)	4 (9,8%)	0,126
Neutropenia	15 (25,4%)	16 (39%)	0,110	13 (22%)	4 (9,8%)	0,089
Linfopenia	9 (15,3%)	14 (34,1%)	0,345	–	2 (4,9%)	0,434
Trombocitopenia	33 (55,9%)	23 (56,1%)	0,575	11 (18,6%)	8 (19,5%)	0,556
Hiperuricemia	24 (40,7%)	21 (51,2%)	0,201	2 (3,4%)	4 (9,8%)	0,186
Alteración creatinina	2 (3,4%)	–	0,346	1 (1,7%)	1 (2,4%)	0,654
Hiperbilirrubinemia	14 (23,7%)	10 (24,4%)	0,561	2 (3,4%)	11 (26,8%)	0,001

se permiten F2) para poder ser candidatos a iniciar triple terapia con telaprevir.

Respecto a la toxicidad del tratamiento incluyendo todos los grados, se observaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la hiperbilirrubinemia, siendo superior en el grupo de los coinfectados (51,2% vs 27,1%  $p = 0,012$ ). Esta diferencia puede explicarse debido a que el 36,6% de los pacientes coinfectados llevaba prescrito como fármaco antirretroviral atazanavir. En las recomendaciones de la AEMPS<sup>3</sup> se permite la administración de atazanavir junto con la triple terapia con telaprevir, y en la ficha técnica del mismo se recomienda un seguimiento clínico y analítico por si se evidencia incremento de la bilirrubina<sup>8</sup>.

En cuanto al análisis de la toxicidad clasificada por grados, se confirma la mayor incidencia de hiperbilirrubinemia grave en el grupo de los coinfectados (26,8% vs 3,4%  $p = 0,001$ ).

En cuanto al empleo de tratamiento de soporte, destaca el mayor empleo de eritropoyetina exógena en el grupo de pacientes monoinfectados frente a los coinfectados (39,9% vs 12,2%  $p = 0,003$ ) de manera significativa. Este hecho puede ser debido a diferencias en la

práctica clínica en función del servicio médico (medicina digestiva en pacientes monoinfectados y unidad de enfermedades infecciosas para los coinfectados), y a que los pacientes coinfectados requerían unos valores mínimos de hemoglobina establecidos en las recomendaciones de la AEMPS<sup>3</sup> para iniciar tratamiento con telaprevir. Sin embargo, a pesar de estas posibles explicaciones y de que la incidencia de anemia resultó superior para el grupo de monoinfectados, las diferencias entre ambos grupos no resultaron estadísticamente significativas.

Respecto a los datos obtenidos en estudios realizados en la práctica clínica con pacientes monoinfectados, nuestros resultados son similares a los publicados en el estudio de cohorte CUPIC<sup>12</sup> para transfusiones (18% vs 22% en nuestro trabajo), e inferior para el empleo de eritropoyetina exógena (56,9% vs 39,9%) y suspensión del tratamiento con telaprevir (21% vs 13,6%). El ajuste de dosis de ribavirina fue superior en nuestro trabajo (69,5%) respecto al referido en el estudio CUPIC<sup>12</sup> (27,8%) así como al de los ensayos clínicos<sup>8</sup> (21,6%). A pesar de que nuestros resultados son similares a los obtenidos en el estudio CUPIC<sup>12</sup>, la población incluida en el mismo únicamente incluye pacientes cirróticos mientras que en nuestro caso eran pacientes con variable grado de fibrosis hepática.

Recientemente se han presentado los resultados del estudio francés TelapreviH<sup>14</sup>, donde se analizaban los resultados de telaprevir en pacientes coinfectados por VIH en la práctica clínica. En éste resultaron superiores las tasas de neutropenia (84% vs 43,3%), empleo de eritropoyetina exógena (61% vs 12,2%) y transfusiones (12% vs 9,8%) respecto a nuestro estudio. Sin embargo, en nuestro estudio resultó superior la tasa de anemia (51,2% vs 30%), trombocitopenia (75,6% vs 55%) y la reducción de dosis de ribavirina (26,8% vs 16%).

Respecto a las limitaciones de nuestro estudio hay que señalar que se trata de un estudio retrospectivo con datos obtenidos de las historias clínicas.

En conclusión, los resultados de nuestro estudio indican un perfil de toxicidad similar entre ambos grupos a

**Tabla 5.** Diferencias en la utilización de la terapia de soporte entre pacientes monoinfectados y coinfectados

Reacción adversa	Grupo monoinfectados VHC N = 59 n (%)	Grupo coinfectados VHC-VIH N = 41 n (%)	Valor p (prueba Chi-cuadrado)
Transfusión	13 (22%)	4 (9,8%)	0,089
Eritropoyetina exógena	23 (39,9%)	5 (12,2%)	0,003
Factores estimuladores de colonias de granulocitos	1 (1,7%)	–	0,590

excepción de la hiperbilirrubinemia que aparece en mayor grado en los pacientes coinfectados, posiblemente relacionada con el empleo de atazanavir, y el menor aporte de eritropoyetina exógena y de reducción de dosis de ribavirina en los mismos.

En lo referente a pacientes mono infectados, los resultados obtenidos difieren del estudio CUPIC<sup>12</sup> en cuanto al menor empleo de eritropoyetina y suspensiones de tratamiento y al mayor ajuste de dosis de ribavirina. Respecto al estudio TelapreVIH<sup>14</sup>, los resultados obtenidos para pacientes coinfectados difieren de los publicados en dicho estudio en la mayor incidencia de anemia y trombocitopenia y la menor neutropenia, tasa de transfusiones y empleo de eritropoyetina exógena.

## Bibliografía

1. World Health Organization Hepatitis C Fact Sheet 2012. (Consulta 15/10/2013). Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/>
2. World Health Organization Hepatitis C. Weekly Epidemiological Record. 1997;72:65-9.
3. Resolución del Secretario Autonómico de la Agencia Valenciana de Salud de declaración como MAISE de Telaprevir y Boceprevir y establecimiento de directrices y criterios clínicos de utilización en pacientes con hepatitis crónica C. Versión 3 (actualización 10/06/2013) (Consulta 01/10/2013). Disponible en: <http://www.san.gva.es/web/dgfps/programa-paise>
4. Castilla J, De la Fuente L. Trends in the number of human immunodeficiency virus infected persons and AIDS cases in Spain: 1980-1998]. *Med Clin*. 2000;115:85-9.
5. Romero Gómez M, Lacalle Remigio JR. Tratamiento de la hepatitis crónica C por genotipos 2 y 3: revisión sistemática. *Gastroenterología y hepatología*. 2006;2:139-45.
6. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet*. 2001;358:958-65.
7. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Goncalves FL Jr, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*. 2002;347:975-82.
8. Ficha técnica de Incivo (Consulta 01/07/2013). Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002313/WC500115529.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002313/WC500115529.pdf)
9. Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, Di Bisceglie AM, Reddy KR, Bzowej NH, et al. Telaprevir for Previously Untreated Hepatitis C Virus Infection. *N Engl J Med*. 2011; 364:2405-16.
10. Zeuzem S, Andreone P, Pol S, Lawitz E, Diago M, Roberts S, Focaccia R. Telaprevir for Retreatment of HCV Infection. *N Engl J Med*. 2011; 364:2417-28.
11. Sangrador Pelluz C, Maiques Llacer FJ, Soler Company E. Seguridad en la práctica clínica de la triple terapia con telaprevir en la hepatitis C crónica. *Farm Hosp*. 2013;37:489-93
12. Hézode C, Fontaine H, Dorival C, et al. Triple therapy in treatment-experienced patients with HCV-cirrhosis in a multicentre cohort of the French Early Access Programme (ANRS CO20-CUPIC)-NCT01514890. *J Hepatol*. 2013;59:434-41.
13. Macías J, Rivero A. Eficacia y seguridad de telaprevir en el paciente coinfectado por el virus de la inmunodeficiencia humana y el virus de la hepatitis C. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2013;31:33-6.
14. Cotte L, Braun J, Lascoux-Combe C, et al. High Early Virological Response with Telaprevir-Pegylated-Interferon-Ribavirin in Treatment-experienced Hepatitis C Virus Genotype 1/HIV Co-infected Patients: ANRS HC26 TelapreVIH Study. 20th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Atlanta, March 3-6, 2013. Abstract 36.



ORIGINALES

## Estudio de utilización de boceprevir y telaprevir para el tratamiento de la hepatitis C crónica

P. Marrero-Álvarez, I. Gil-Gómez, E. Monte-Boquet, L. Lorente-Fernández y J. L. Poveda-Andrés

*Servicio de Farmacia. Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Valencia. España.*

### Resumen

**Introducción:** Los inhibidores de la proteasa, boceprevir y telaprevir, han modificado el paradigma del tratamiento de la hepatitis C crónica (HCC). El objetivo es analizar el grado de cumplimiento de las recomendaciones de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) para la utilización de boceprevir y telaprevir en pacientes con HCC en un hospital de tercer nivel.

**Método:** Se incluyeron todos los pacientes que iniciaron tratamiento con triple terapia entre marzo y septiembre de 2012. Se analizó si se cumplieron los criterios de inicio de tratamiento establecidos por la AEMPS y se determinó si se efectuaban las reglas de suspensión del tratamiento por ineffectividad.

**Resultados:** Se incluyeron 76 pacientes, 24 tratados con boceprevir y 52 con telaprevir. En 11 pacientes (14,5%) se inició triple terapia sin cumplir los criterios de la AEMPS, 6 mono infectados y 4 trasplantados de hígado. En el grupo de boceprevir en la semana 12 de tratamiento se cuantificó la carga viral (CV) en 19 pacientes (79,2%) y en la 24 en 13 pacientes (61,9%). En el de telaprevir en la semana 4 la CV se determinó en 48 pacientes (92,3%), en la semana 12 a 45 (91,8%) y en la 24 a 42 (93,3%). En todos los que se determinó la CV su resultado vinculó la continuación o no del tratamiento.

**Conclusiones:** En la mayoría de los pacientes (80,3%) se cumplen tanto los requisitos de inicio de triple terapia como los de suspensión. Existe un margen de mejora que necesita la implicación de todos los agentes actuantes.

### PALABRAS CLAVE

Hepatitis C crónica; Boceprevir; Telaprevir; Triple terapia

Farm Hosp. 2014;38(1):30-37

### Boceprevir and telaprevir utilization evaluation for the treatment of chronic hepatitis C

### Abstract

**Introduction:** Protease inhibitors, boceprevir and telaprevir, have changed the treatment paradigm of chronic hepatitis C (CHC). The objective is analyzing the degree of compliance with the recommendations for boceprevir and telaprevir use that have been issued for the Spanish Agency for Medicines and Health Products in patients with CHC on a tertiary hospital.

**Method:** All patients who started treatment with triple therapy between March and September 2012 were included. Compliance the initiation criteria were assessed and whether the rules of discontinuation due to ineffectiveness were made.

**Results:** 76 patients, 24 treated with boceprevir and 52 with telaprevir were included. In 11 patients (14.5%) triple therapy was initiated without keeping the Spanish Agency criteria, 6 were mono infected patients and 4 with liver transplantation. In the group of boceprevir viral load (VL) at 12th week of treatment in 19 patients was measured (79.2%) and in 13 patients at 24th week (61.9%). For telaprevir VL at week 4 the in 48 patients was determined (92.3%), at week 12 in 45 (91.8%) and at week 24 in 42 patients (93.3%). In all patients that the VL was determined its outcome was linked with the treatment continuation or not.

**Conclusions:** In most patients (80.3%) start and suspension requirements for triple therapy were kept. There is leeway for action and improvement that requires the involvement of all the acting agents.

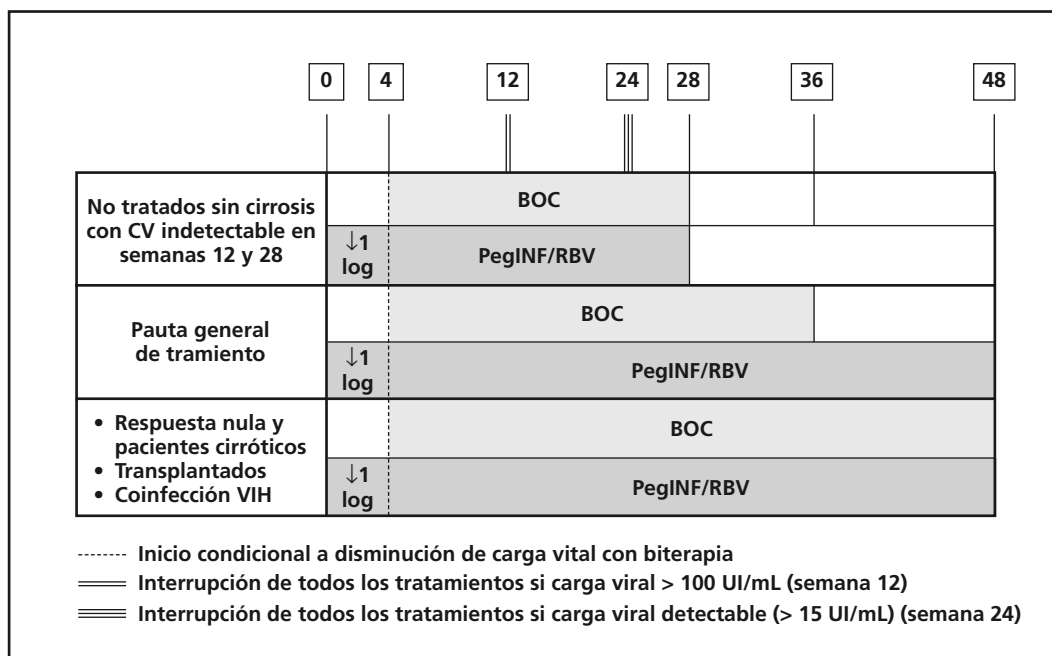
### KEYWORDS

Chronic hepatitis C; Boceprevir; Telaprevir; Triple therapy

Farm Hosp. 2014;38(1):30-37

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: patytf@gmail.com (Patricia Marrero Álvarez).



**Figura 1.** Esquema de tratamiento con boceprevir.

## Introducción

Los inhibidores de la proteasa, boceprevir y telaprevir, comercializados en España en julio y septiembre de 2011 respectivamente, han modificado el paradigma del tratamiento de la hepatitis C crónica (HCC). La hepatitis C es una infección vírica que en su forma aguda suele pasar desapercibida. Del 10 al 15% de los infectados eliminan el virus, en el 85% restante se establece una infección crónica y a largo plazo un 25% de ellos desarrollan una hepatopatía, destacando la cirrosis hepática y el hepatocarcinoma<sup>1,2</sup>. Antes de la aparición de los inhibidores de la proteasa el tratamiento estándar de la HCC se basaba en la combinación de interferón alfa pegilado y ribavirina durante 24 ó 48 semanas. Este tratamiento presenta una efectividad global del 50 % cuando la infección es producida por el virus de genotipo 1 y del 80 % cuando se trata de los genotipos 2 y 3<sup>3-5</sup>.

Boceprevir y telaprevir, a diferencia de los tratamientos anteriormente disponibles, se han diseñado con una acción antiviral directa actuando como inhibidores de la proteasa NS3/4A del virus impidiendo su replicación. Han sido autorizados para el tratamiento de la HCC por virus de genotipo 1 en combinación con interferón alfa pegilado y ribavirina. Los ensayos clínicos mostraron una eficacia de la triple terapia de hasta un 75% en pacientes que no habían sido tratados y casi un 50% en los que no se había producido respuesta a tratamientos previos. Los esquemas de tratamiento son distintos para boceprevir y telaprevir, además difieren en función de si se ha tratado la infección anteriormente y la respuesta al tratamiento<sup>6,7</sup>. En las figuras 1 y 2 se detallan los esquemas de tratamiento recomendados por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) que contemplan situaciones no descritas en ficha técnica.

La AEMPS publicó, en febrero y posterior actualización en julio de 2012, un documento con criterios y recomendaciones de utilización que pretende maximizar la efectividad del tratamiento, la prevención de la aparición de resistencias, un mayor conocimiento de las reacciones adversas y un control del impacto económico de los tratamientos con boceprevir y telaprevir<sup>8,9</sup>. Estos criterios se detallan en las tablas 1-3.

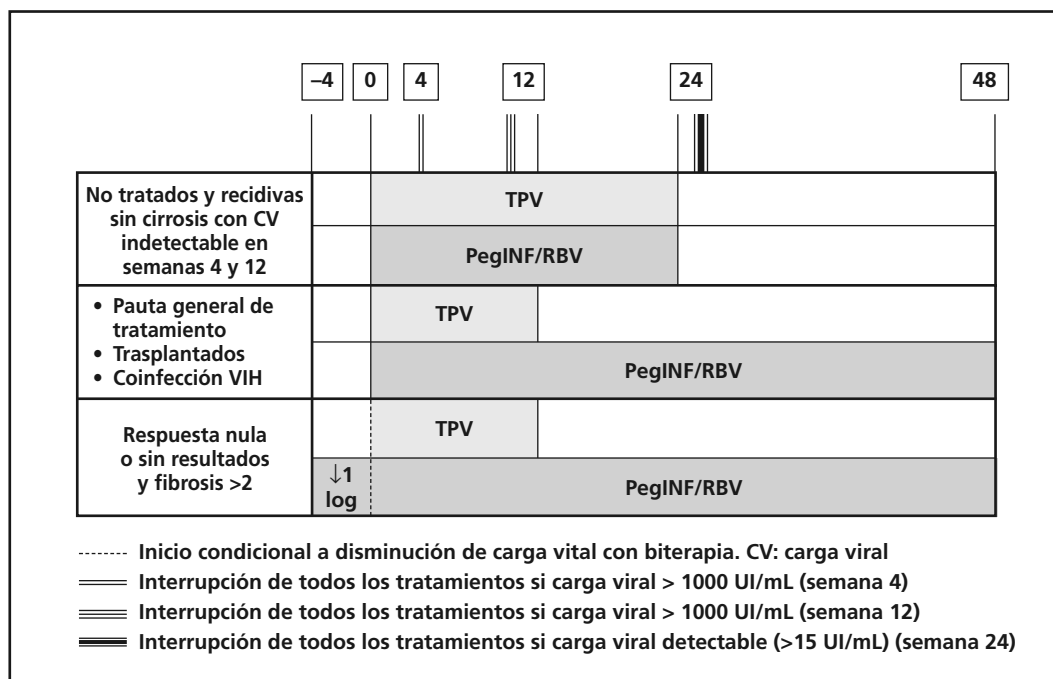
Conjuntamente con los criterios de inicio de tratamiento establecidos por la AEMPS, se deben seguir unas reglas de suspensión del mismo por inefectividad (Figuras 1 y 2).

En la Comunidad Valenciana, la Agencia Valenciana de Salud ha establecido unas directrices y criterios clínicos de utilización basadas en las recomendaciones de la AEMPS que implican a los Servicios de Farmacia y/o a las Unidades de Atención Farmacéutica a Pacientes Externos (UFPE) en la verificación de la adecuación a las directrices clínicas, la dispensación y el seguimiento de estos tratamientos<sup>10</sup>.

La justificación del seguimiento de los criterios de inicio y suspensión de tratamiento adoptados por estas instituciones se basa en tratar de evitar a los pacientes reacciones adversas y disminuir los costes (cuando el tratamiento no sea efectivo). Por ello, el objetivo de este estudio es analizar el grado de cumplimiento de las recomendaciones de la AEMPS para la utilización de boceprevir y telaprevir (inicio y suspensión de tratamiento) en los pacientes con HCC en un hospital de tercer nivel.

## Método

Se diseñó un estudio observacional y retrospectivo, siendo los criterios de inclusión haber iniciado trata-



**Tabla 1. Criterios para el tratamiento con boceprevir y telaprevir de la hepatitis crónica C en pacientes mono infectados**

No tratado	<ul style="list-style-type: none"> <li>Fibrosis 2 con genotipo de IL28B CT o TT</li> <li>Fibrosis 3-4</li> </ul>
Recidivas	Independiente del grado de fibrosis y de IL28B
Respuesta parcial	Fibrosis mayor grado 2
No respuesta/Se ignora respuesta a tratamientos previos	Fibrosis mayor grado 2 si biterapia de 4 semanas disminuye 1 logaritmo la carga viral

**Tabla 2. Criterios para el tratamiento con boceprevir y telaprevir de la hepatitis crónica C en pacientes coinfectados por VIH**

Criterios VHC	Criterios VIH
Genotipo 1	CD4+ >100/mL o >12%
Fibrosis grado 3 y 4	Carga viral VIH < 1000 copias/mL
Hepatopatía compensada (Child-Pugh A)	TAR permitido boceprevir: abacavir, emtricitabina, lamivudina, tenofovir, raltegravir
Hemoglobina >11g/dL mujeres y >12g/dl hombres	TAR permitido telaprevir: abacavir, emtricitabina, lamivudina, tenofovir, efavirenz, raltegravir, etravirina <sup>1</sup>

<sup>1</sup>Incluido en actualización de julio 2012. TAR: tratamiento antirretroviral.

miento con triple terapia de hepatitis C entre marzo y septiembre de 2012 y tener un seguimiento mínimo de 3 meses siempre y cuando no se hubiese suspendido el tratamiento antes. No se interfirió en la práctica clínica habitual quedando a criterio del equipo médico la elección de tratamiento. Para cada paciente se registraron datos demográficos (sexo y edad), de la enfermedad (genotipo del virus, polimorfismo de la IL28B, grado de fibrosis hepática y prueba con la que se determinó y respuesta obtenida con los tratamientos previos) y relativos

**Tabla 3. Criterios para el tratamiento con boceprevir y telaprevir de la hepatitis crónica C en pacientes trasplantados hepáticos**

Criterios Inclusión	Criterios Exclusión
Genotipo 1	Contraindicaciones al tratamiento con interferón
Fibrosis grado 2 a 4 o hepatitis colestásica fibrosante en el primer año post-trasplante. Determinación por biopsia	Presencia de rechazo o hepatitis autoinmune en la biopsia hepática
Hemoglobina >10,5 g/dL mujeres y >11 g/dl hombres	Descompensación
Ausencia de descompensaciones	Infección activa (bacteriana, citomegalovirus o fúngica)
Filtrado glomerular > 50 mL/min	Insuficiencia renal
Inmunosupresión: ciclosporina o tacrolimus y prednisona ≤ 10 mg/día	Historia de complicaciones neurológicas por el tratamiento inmunosupresor

al tratamiento (inhibidor de la proteasa prescrito, carga viral a las 4, 12 y 24 semanas). Otros datos recogidos fueron la existencia de coinfección por VIH o trasplante hepático y la medicación antirretroviral e inmunosupresora, respectivamente. Los datos fueron obtenidos de la historia clínica electrónica, el formulario de solicitud de inicio de tratamiento y los registros de dispensaciones de la UFPE.

Se analizó individualmente, en primer lugar, si se cumplieron los criterios de inicio de tratamiento con triple terapia establecidos por la AEMPS (Tablas 1-3). En segundo lugar, se determinó si se efectuaron las reglas de suspensión del tratamiento por ineffectividad (Figuras 1 y 2). Para ello se comprobó si se había realizado la cuantificación de la carga viral (CV) en las fechas correspondientes y si la continuación o no de tratamiento se ajustaba al resultado de las mismas. En el caso de no haberse realizado la determinación de la CV, se investigaron los posibles motivos y se clasificaron como: 1) finalización del tratamiento antes de la fecha programada para la determinación de la CV debido a reacciones adversas, exitus o cumplimiento con una regla de suspensión por ineffectividad en el punto de decisión anterior; 2) pérdida de seguimiento del paciente; 3) finalización del período de observación del estudio anterior a la determinación de la CV. No se analizó el cumplimiento de reducción del período de tratamiento por criterios de efectividad, dado que estos representan una posibilidad de tratamiento para un subgrupo de pacientes pero no se establece su obligatoriedad.

Las variables categóricas se describen con frecuencias absolutas y relativas y las variables continuas con mediana (rango intercuartílico). La aplicación utilizada para el análisis fue SPSS 18.0.

## Resultados

Se incluyeron 76 pacientes, 24 (31,6%) tratados con boceprevir y 52 (68,4%) con telaprevir. El 71,1% eran hombres y la mediana (IQR) de edad de los pacientes era de 54,1 años (11,8). La mediana (IQR) de seguimiento fue 5,6 meses (2,5). Los datos demográficos y de la enfermedad, agrupados por inhibidor de proteasa se incluyen en la tabla 4.

### Criterios de inicio de tratamiento

En cuanto a la utilización de la triple terapia, en 11 pacientes (14,5%) se inició sin cumplir los criterios de la AEMPS.

Dentro del grupo de mono infectados, 6 (9,7%) de 62 pacientes no cumplieron los requisitos de inicio de tratamiento. Cinco pacientes eran respondedores nulos o en los que se ignoraba la respuesta a tratamientos previos que no completaron 4 semanas de lead-in con biterapia para comprobar que se había producido una disminución de al menos 1 log la CV basal antes de iniciar tratamiento

**Tabla 4.** Características demográficas y de la enfermedad agrupados por inhibidor de la proteasa

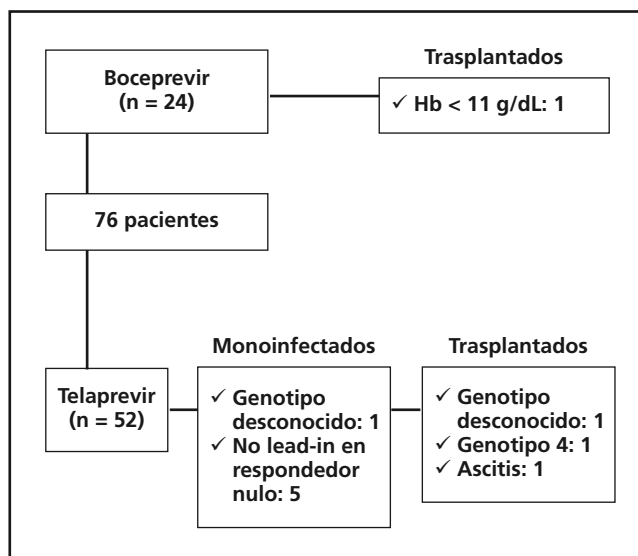
	Boceprevir (n = 24)	Telaprevir (n = 52)
<b>Sexo: n (%)</b>		
Hombre	17 (70,8)	37 (71,2)
Mujer	7 (29,2)	15 (28,8)
<b>Edad: mediana IQR</b>	57,7 (9,2)	52,5 (10,2)
<b>Genotipo: n (%)</b>		
1	1 (4,2)	2 (3,8)
1 a	6 (25,0)	11 (21,2)
1 b	17 (70,8)	36 (69,2)
4	–	1 (1,9)
Desconocido	–	2 (3,8)
<b>IL28B: n (%)</b>	<b>n = 23</b>	<b>n = 50</b>
CC	3 (13,0)	14 (28,0)
CT	18 (78,3)	26 (52,0)
TT	2 (8,7)	10 (20,0)
<b>Técnica fibrosis: n (%)</b>		
Biopsia	6 (25,0)	27 (51,9)
Fibroscan	18 (75,0)	25 (48,1)
<b>Grado fibrosis: n (%)</b>		
F0-1	1 (4,2)	2 (3,8)
F2	3 (12,5)	15 (28,8)
F3-4	20 (83,3)	35 (67,3)
<b>Respuesta tratamiento previo: n (%)</b>		
No tratado	5 (20,8)	15 (28,8)
Recidiva	7 (29,2)	16 (30,8)
Respuesta parcial	5 (20,8)	4 (7,7)
Tratamiento mal realizado	3 (12,5)	4 (7,7)
No respondedor	4 (16,7)	13 (25,0)
<b>VIH: n (%)</b>	(0,0)	4 (7,7)
<b>Trasplante hepático: n (%)</b>	2 (8,3)	9 (17,3)

con telaprevir. En el otro paciente se desconocía el genotipo del virus.

En cuanto a los pacientes coinfectados por VIH, todos los pacientes (n = 4) cumplieron los criterios de inicio de tratamiento. El tratamiento antirretroviral de estos pacientes incluía abacavir, emtricitabina, lamivudina, tenofovir, atazanavir, raltegravir y etravirina.

Finalmente, cuatro de los diez pacientes trasplantados de hígado no cumplieron los criterios de inclusión o exclusión. Las causas de incumplimiento fueron: un paciente en el que el genotipo del virus era desconocido, otro con infección por virus de genotipo 4, ascitis e inmunosupresión con sirolimus y prednisona, otro paciente que inició tratamiento con hemoglobina menor a 11 g/dL y un último que padecía ascitis. El tratamiento inmunosupresor utilizado fue tacrolimus (n = 5), ciclosporina (n = 2), ciclosporina y prednisona (n = 3) sirolimus y prednisona (n = 1). En la Figura 3 se muestran los pacientes que no cumplieron los criterios de inicio de tratamiento agrupados por inhibidor de la proteasa.





**Figura 3.** Pacientes que no cumplen criterios de inicio agrupados por inhibidor de la proteasa y subgrupo de pacientes.

**Criterios de suspensión de tratamiento**

En la figura 4 se muestra la distribución de los pacientes en cada punto de decisión (semanas 12 y 24 para boceprevir y 4, 12 y 24 para telaprevir) y se especifican los motivos en los casos en los que no se determinó la CV.

En el caso de boceprevir (n = 24), en la semana 12 de tratamiento se cuantificó la CV en 19 pacientes (79,2%), 3 pacientes habían finalizado el tratamiento previamente a la semana 12 y en 2 pacientes se desajustaron las fechas realizándose en ambos casos la determinación de la CV la semana 16. En la semana 24, se determinó la CV en 13 pacientes (61,9%), mientras que en 2 pacientes se realizó la determinación en la semana 28. Dos pacientes discontinuaron el tratamiento siguiendo los criterios de

suspensión de la semana 12 por presentar CV > 100 UI/mL. A un tercero se le retiró en la semana 24 por el mismo motivo.

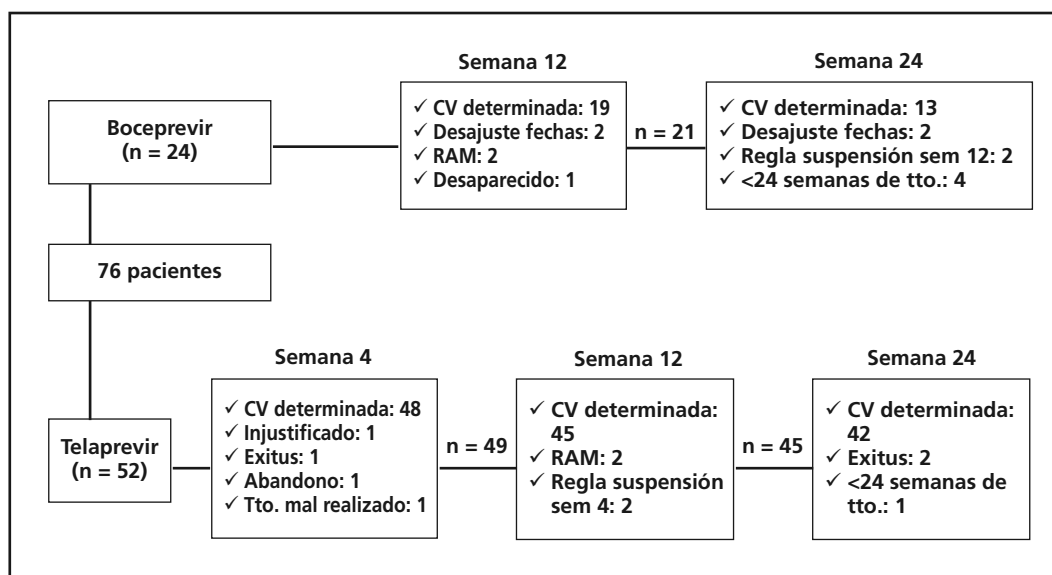
En cuanto al grupo de telaprevir (n = 52), en la semana 4 la CV se determinó en 48 pacientes (92,3%). De los 4 pacientes en los que no se realizó, un caso fue injustificado y los otros 3 pacientes finalizaron el tratamiento antes de las 4 primeras semanas (uno falleció, otro decidió abandonar el tratamiento y otro tomó el tratamiento una vez al día por error y se le retiró). En la semana 12 fueron 45 (91,8%) los pacientes a los que se determinó la CV, 2 ya no estaban en tratamiento pues se había suspendido al presentar en la semana 4 CV > 1.000 UI/mL y 2 finalizaron el tratamiento a causa de reacciones adversas. En la semana 24 de tratamiento se determinó la CV en 42 pacientes (93,3%), 1 paciente llevaba menos de 24 semanas de tratamiento y 2 habían fallecido. A otros 3 pacientes se les retiró el tratamiento en la semana 24 siguiendo la regla de suspensión por inefectividad. En todos los que se determinó la CV su resultado vinculó la continuación o no del tratamiento.

**Discusión**

Los resultados de nuestro estudio muestran distribución por sexo y edad que se corresponde con los datos de prevalencia de HCC en España<sup>11</sup>.

Respecto al objetivo principal del análisis del cumplimiento de los criterios de inicio y suspensión de tratamiento en la AEMPS, los de inicio se siguieron en un 86,8%, mientras que los de suspensión en el 100% siempre y cuando se hubiera determinado la CV en el momento correspondiente. Hubo un 5,3% de pacientes en los que no se dispuso del resultado de CV de forma justificada.

Respecto a los criterios de inicio en los pacientes monoinfectados, destaca que en ninguno de los respondedores nulos o en los que se ignoraba la respuesta a tra-



**Figura 4.** Distribución de los pacientes en las fechas de determinación de carga viral y motivos en los que no se determinó. CV: carga viral; RAM: reacción adversa a medicamento; tto.: tratamiento; sem: semana.

tamientos previos que no completaron cuatro semanas de lead-in con biterapia antes de iniciar tratamiento con telaprevir se encontró ninguna justificación.

En cuanto a los pacientes coinfectados por VIH, dos pacientes recibieron etravirina posteriormente a su inclusión como tratamiento antirretroviral permitido en la segunda versión de los criterios de la AEMPS. Esta ampliación se debió a la publicación de estudios en los que se concluía que no existían interacciones clínicamente relevantes entre etravirina y telaprevir<sup>12</sup>. Posteriormente se ha aceptado en la ficha técnica de boceprevir y telaprevir el uso con rilpivirina ampliando el tratamiento antirretroviral permitido con triple terapia.

Dentro de los trasplantados de hígado, el tratamiento del paciente de genotipo desconocido, así como el paciente de genotipo 4 con ascitis e inmunosupresión con sirolimus y prednisona fueron aprobados por la Dirección del Hospital en el marco del uso en condiciones distintas a las autorizadas de acuerdo a la normativa vigente sobre medicamentos en situaciones especiales (RD 1015/2009)<sup>13</sup>. El primero no estaba sujeto a la normativa autonómica por iniciarse con anterioridad a su publicación y el segundo fue autorizado como procedimiento especial por un comité de la Agencia Valenciana de Salud.

En cuanto a los criterios de suspensión, destaca el desajuste en las fechas de analítica de la CV en el caso de boceprevir, el cual podría asociarse a mayor dificultad de interpretación del esquema de tratamiento debido a la fase previa o lead-in sólo con ribavirina e interferón alfa pegilado. Estos corresponden a los primeros casos que se gestionaron poniendo de manifiesto las deficiencias del sistema, que se han ido subsanando, en cuanto a familiarización con el esquema de tratamiento, obtención de la CV en el momento requerido o gestión de citas.

La triple terapia en el tratamiento de la HCC ha supuesto un salto cuantitativo en la curación de los pacientes pero paralelamente ha aumentado la complejidad y el coste del tratamiento. El aumento de la complejidad del tratamiento afecta tanto a los profesionales sanitarios que atienden al paciente (médico, farmacéutico, enfermero) como a los propios pacientes. Los profesionales sanitarios deben clasificar al paciente en base a su enfermedad para determinar el esquema de tratamiento apropiado, realizar controles periódicos para llevar a cabo lo que se ha llamado "terapia guiada por respuesta", manejar los efectos adversos e interacciones, procurar recomendaciones dietéticas y realizar una planificación de los horarios para la administración de la medicación. El paciente, por su parte, debe tomar la medicación en estricto horario y con una determinada dieta. Hay que añadir que el paciente debe adquirir el compromiso de acudir a controles periódicos y de adherencia al tratamiento. Todos estos factores configuran una terapia que claramente modifica el estilo de vida del paciente.

En nuestra población de estudio, a un paciente se le retiró el tratamiento tras confundirlo con otro medica-

mento prescrito (ácido fólico) y tomarlo una vez al día durante un mes, a pesar de haber sido instruido sobre su tratamiento por parte del médico y del farmacéutico. Esta situación refuerza la necesidad de realizar un seguimiento exhaustivo en estos pacientes.

Uno de los propósitos de los criterios de la AEMPS es conocer mejor el perfil de seguridad de estos fármacos. En nuestro estudio cuatro pacientes, dos en el grupo boceprevir y dos en el de telaprevir, sufrieron reacciones adversas graves (pioderma gangrenoso, reacción alérgica a interferón pegilado, toxicidad cutánea y deterioro del estado general). Además, tres pacientes en tratamiento con telaprevir fallecieron, los tres eran trasplantados de hígado, uno de ellos también coinfectado por VIH.

Respecto a los fallecimientos, se han publicado los datos de la cohorte del programa francés de acceso temprano a la triple terapia<sup>14</sup> en el que las muertes y las complicaciones graves se relacionaban con un recuento de plaquetas  $\leq 100.000/\mu\text{L}$  y una concentración de albúmina  $< 3,5 \text{ g/dL}$ . Los tres pacientes de nuestro estudio presentaban alguno o los dos factores de riesgo establecidos la cohorte francesa.

Otro propósito de estos criterios es evitar costes cuando la terapia no sea efectiva. Los estudios realizados determinan que el tratamiento con triple terapia es coste-efectivo tanto en pacientes tratados previamente como en los que no, calculándose para la opción más desfavorable 20.000 £/AVAC ganado<sup>15,16</sup>. Otro estudio de la AEMPS con datos de ensayos clínicos establece que la terapia guiada por IL28B presenta un ratio coste-efectividad incremental más favorable que la triple terapia universal, manteniendo el tratamiento dentro de los rangos de coste-efectividad<sup>17</sup>.

La triple terapia contra la HCC ha demostrado mejorar los resultados a nivel de curación de la enfermedad y también ha demostrado ser coste-efectiva, a pesar de lo cual, determinadas autoridades y sociedades científicas han intentado posicionar a la triple terapia dentro del tratamiento de la HCC causada por virus de genotipo 1. Entre las guías disponibles podemos destacar la guía de la Asociación Europea de estudios del Hígado<sup>18</sup> el consenso británico<sup>19</sup>, la de la Asociación Americana para el estudio de Enfermedades Hepáticas<sup>20</sup>, las recomendaciones del departamento de veteranos estadounidense<sup>21</sup> y la guía de la Asociación Canadiense de estudio del Hígado<sup>22</sup>. Presentan algunas diferencias entre ellas y con las recomendaciones de la AEMPS. Todas las guías, excepto las recomendaciones de veteranos del departamento estadounidense, establecen la triple terapia en pacientes con HCC mono infectados por virus de genotipo 1.

Del mismo modo, en todas ellas se recomienda una extensa evaluación preliminar de los pacientes en la que se incluye la determinación del polimorfismo de la IL28B, aunque no se establece ningún esquema de tratamiento en función del mismo, como ocurre en el caso de los criterios de la AEMPS. En cuanto a las recomendaciones de

tratamiento en el caso de pacientes trasplantados de hígado o coinfectados con VIH es con biterapia. Sólo la Asociación Americana y la Canadiense junto al consenso británico (pacientes VIH) consideran en algunos casos la triple terapia, en centros con experiencia y preferentemente incluyéndolos en ensayos clínicos.

En definitiva, ha existido un rápido posicionamiento de expertos y autoridades para promover un uso adecuado de esta efectiva terapia pero con gran incidencia de efectos adversos, manejo complicado y elevado impacto económico. Sin embargo, la falta de experiencia en el manejo del tratamiento y de resultados en pacientes en la práctica clínica habitual provoca diferencias en las guías clínicas y que en ellas queden temas sin profundizar como es el caso de los pacientes VIH y trasplantados hepáticos, así como el papel de la IL28B a la hora de establecer un tratamiento. En este sentido, los criterios establecidos por la AEMPS han posicionado de forma equivalente a boceprevir y telaprevir, aunque en el ensayo clínico pivotal de boceprevir en pacientes sin tratamiento previo con fibrosis grado 3 y 4<sup>23</sup> estaban menos representados que en el de telaprevir<sup>24</sup>. Tampoco se reclutaron pacientes respondedores nulos en el ensayo de bocoprevir<sup>25</sup> y sí en el grupo de telaprevir<sup>26</sup>. Con todo esto, los nuevos datos que provienen de la práctica clínica como los de la cohorte CO20-CUPIC<sup>14</sup> comentada anteriormente y otros como el de Coilly y colaboradores realizado en pacientes trasplantados en el que un 8% de los pacientes fallecieron debido a procesos infecciosos<sup>27</sup>, deben ser tenidos en cuenta y analizados en profundidad para establecer el perfil de pacientes que más se beneficiarían de la triple terapia en términos de efectividad y seguridad.

Finalmente, independientemente de la revisión del cumplimiento de los criterios de tratamiento, los servicios de Farmacia Hospitalaria tienen una excelente oportunidad de integración en un equipo interdisciplinar y consolidando con el paciente toda la información sobre la posología del tratamiento, aconsejando pautas dietéticas y de manejo de efectos adversos. Así mismo, el farmacéutico puede representar un punto de control de la adherencia al tratamiento. Una adecuada atención farmacéutica a los pacientes con HCC tratados con triple terapia puede mejorar tanto los resultados en el paciente, como el impacto en el sistema.

## Bibliografía

1. Donald J, Reau N, editors. Hepatitis C Oxford American Infectious Disease Library. 1st ed. New York: Oxford University Press; 2013.
2. Xunta de Galicia; Consellería de Sanidad; División de Asistencia Sanitaria; Servicio Gallego de Salud. Guía de Práctica Clínica: Hepatitis C. Santiago de Compostela; 2009.
3. Strader DB, Wright T, Thomas DL, Seeff LB; American Association for the Study of Liver Diseases. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C. *Hepatology*. 2004; 39:1147-71.
4. Chou R, Hartung D, Rahman B, Wasson N, Cottrell EB, Fu R. Comparative effectiveness of antiviral treatment for hepatitis C virus infection in adults: a systematic review. *Ann Intern Med*. 2013;158:114-23.
5. Fabris P, Carlotto A, Bianco TD, Malfatti F, Tramari A, Miotti MA, et al. Therapy of chronic hepatitis C with PEG-IFN -2b plus ribavirin in patients with genotype 2 or 3: 16 versus 24 weeks, clinical outcome and direct cost analyses. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2013 Jun [Epub ahead of print]
6. Ficha técnica de Victrelis®. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002332/WC500109786.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002332/WC500109786.pdf)
7. Ficha técnica de Incivo®. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002313/WC500115529.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002313/WC500115529.pdf)
8. Informe de criterios y recomendaciones generales para el tratamiento con boceprevir y telaprevir de la hepatitis crónica C (VHC) en pacientes mono infectados. Informe de utilidad terapéutica UT/V/1/28022012 de la AEMPS. Disponible en: [http://aemps.es/medicamentos/UsosHumanos/informesPublicos/docs/criterios-VHC-mono infectados\\_28-02-12.pdf](http://aemps.es/medicamentos/UsosHumanos/informesPublicos/docs/criterios-VHC-mono infectados_28-02-12.pdf)
9. Informe de criterios y recomendaciones generales para el tratamiento con boceprevir y telaprevir de la hepatitis crónica C (VHC) en pacientes infectados por el VIH, en trasplantados de hígado y en población pediátrica. Recomendaciones de uso de medicamentos en condiciones distintas a las autorizadas RU/V/1/20032012. de la AEMPS. Disponible en: <http://aemps.es/medicamentos/UsosHumanos/medSituacionesEspeciales/docs/criterios-VHC-off-label.pdf>
10. Resolución de la Secretaría Autonómica de la Agencia Valenciana de Salud de declaración como MAISE de telaprevir y boceprevir y establecimiento de directrices y criterios clínicos de utilización en pacientes con hepatitis crónica C. Disponible en: [http://www.san.gva.es/cas/prof/dgf/farmacia/pdf/maise\\_Telaprevir -RESOL\\_MAISE\\_TELAPREVIR\\_Y\\_BOCEPREVIR.pdf](http://www.san.gva.es/cas/prof/dgf/farmacia/pdf/maise_Telaprevir -RESOL_MAISE_TELAPREVIR_Y_BOCEPREVIR.pdf)
11. Bruguera M, Forn X. Hepatitis C en España. *Med Clin (Barc)*. 2006; 127:113-7.
12. Kakuda T, Leopold L, Nijs S, et al. Pharmacokinetic interaction between etravirine or rilpivirine and telaprevir in healthy volunteers: a randomised, two-way crossover trial. 13th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy, April 16-18, 2012, Barcelona. Abstract O\_18.
13. Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales. Boletín Oficial del Estado, publicado el 20 de junio de 2009. Disponible en: <http://www.boe.es/boe/dias/2009/07/20/pdfs/BOE-A-2009-12002.pdf>
14. Hézode C, Fontaine H, Dorival C, Larrey D, Zoulim F, Canva V, et al; CUPIC Study Group. Triple therapy in treatment-experienced patients with HCV-cirrhosis in a multicentre cohort of the French Early Access Programme (ANRS CO20-CUPIC) - NCT01514890. *J Hepatol*. 2013; 59:434-41.
15. Boceprevir for the treatment of genotype 1 chronic hepatitis C. NICE technology appraisal guidance 253. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13718/58913/58913.pdf>
16. Telaprevir for the treatment of genotype 1 chronic hepatitis C. NICE technology appraisal guidance 252. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13717/58912/58912.pdf>
17. Blázquez-Pérez A, San Miguel R, Mar J. Cost-effectiveness analysis of tripletherapy with protease inhibitors in treatment-naive hepatitis C patients. *Pharmacoeconomics*. 2013; 31:919-31.
18. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol*. 2011;55:245-64.
19. Ramachandran P, Fraser A, Agarwal K, Austin A, Brown A, Foster GR, et al. UK consensus guidelines for the use of the protease inhibitors boceprevir and telaprevir in genotype 1 chronic hepatitis C infected patients. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012, Mar; 35:647-62.
20. Ghany MG, Nelson DR, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB; American Association for Study of Liver Diseases. An update on treatment of genotype 1 chronic hepatitis C virus infection: 2011 practice guide-

- line by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2011;54:1433-44.
21. Yee HS, Chang MF, Pocha C, Lim J, Ross D, Morgan TR, et al; Department of Veterans Affairs Hepatitis C Resource Center Program; National Hepatitis C Program Office. Update on the management and treatment of hepatitis C virus infection: recommendations from the Department of Veterans Affairs Hepatitis C Resource Center Program and the National Hepatitis C Program Office. *Am J Gastroenterol*. 2012 May; 107:669-89.
  22. Myers RP, Ramji A, Bilodeau M, Wong S, Feld JJ. An update on the management of hepatitis C: consensus guidelines from the Canadian Association for the Study of the Liver. *Can J Gastroenterol*. 2012;26:359-75.
  23. Poordad F, McCone J Jr, Bacon BR, Bruno S, Manns MP, Sulkowski MS, et al; SPRINT-2 Investigators. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med*. 2011; 36:1195-206.
  24. Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, Di Bisceglie AM, Reddy KR, Bzowej NH, et al; ADVANCE Study Team. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*. 2011; 364:2405-16.
  25. Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, Marcellin P, Vierling JM, Zeuzem S, et al; HCV RESPOND-2 Investigators. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med*. 2011;364: 1207-17.
  26. Zeuzem S, Andreone P, Pol S, Lawitz E, Diago M, Roberts S, et al; REALIZE Study Team. Telaprevir for retreatment of HCV infection. *N Engl J Med*. 2011;364:2417.
  27. Coilly A, Roche B, Dumortier J, Leroy V, Botta-Fridlund D, Radenne S, et al. Safety and Efficacy of Protease Inhibitors to Treat Hepatitis C After Liver Transplantation, a Multicenter Experience. *J Hepatol*. 2013 Aug 29. [Epub ahead of print].



## ORIGINALES

## Monitorización terapéutica de la digoxinemia en pacientes con insuficiencia cardíaca: comparación entre dos métodos analíticos

Isabel Cristina Medeiros Barros<sup>1</sup>, Elis Marra da Madeira Freitas<sup>1</sup>, Salvador Rassi<sup>2</sup>, Wilsone José Carneiro<sup>1</sup>, Caroline Rego Rodrigues<sup>1</sup>, Tereza Cristina de Deus Honório<sup>1</sup>, Leonardo de Souza Teixeira<sup>3</sup>, Vania Rodríguez<sup>1</sup> y Luiz Carlos da Cunha<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Núcleo de Estudos e Pesquisas Tóxico-Farmacológicas. NEPET. Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Goiás.

<sup>2</sup>Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Goiás. <sup>3</sup>Instituto de Ciências Farmacêuticas. ICF.

### Resumen

**Objetivo:** Comparar las dos técnicas analíticas más utilizadas en la determinación de la digoxinemia y verificar cuál de ellas atiende mejor las necesidades de la rutina de seguimiento clínico de los pacientes con insuficiencia cardíaca.

**Métodos:** En este trabajo fue investigado el perfil clínico y de laboratorio de 15 pacientes con insuficiencia cardíaca los cuales fueron atendidos en el Ambulatorio para pacientes con Insuficiencia Cardíaca del Hospital das Clínicas de la Universidad Federal de Goiás, Brasil. Las muestras de sangre de los pacientes fueron recogidas y analizadas por Inmunoensayo y Cromatografía Líquida de Alta Eficiencia acoplada a Espectrometría de Masas (LC-MS/MS).

**Resultados:** Los resultados del test "t" de Student ( $p = 0,05$ ) mostraron que hubo diferencia significativa entre los dos métodos analíticos. Las concentraciones determinadas por inmunoensayo fueron mayores que las concentraciones determinadas por LC-MS/MS, ya que ese método analiza la digoxina y también sus metabolitos y sustancias endógenas, mientras que el LC-MS/MS analiza solamente la molécula de digoxina. Por otro lado, ninguno de los pacientes, presentó datos clínicos relevantes sugestivos de intoxicación digitalica, a pesar de que varios fármacos con potencial de interacción estuvieron asociados al tratamiento.

**Conclusiones:** A partir de los resultados obtenidos puede concluirse que el método por LC-MS/MS se mostró más selectivo y específico, siendo una opción para la monitorización terapéutica de la digoxina, desde que se obtengan valores de referencia para la digoxinemia por LC-MS/MS.

### PALABRAS CLAVE

Digoxina; Insuficiencia cardíaca; Monitoreo plasmático; LC-MS/MS; Inmunoensayo.

### Therapeutic drug monitoring of digoxin in cardiac heart failure outpatients: comparisons of two analytical methods

#### Abstract

**Objective:** To compare two analytical techniques used in the determination of plasma digoxin (LC-MS/MS and immunoassay) and to verify which one better answer the need of the clinical monitoring routine of patients with cardiac heart failure.

**Method:** The clinical findings in 15 cardiac heart failure (CHF) outpatients of the Cardiac Heart Service of the Goias Federal University Clinical Hospital were investigated. Blood samples of the patients were collected and analysed by Immunoassay and by Liquid Chromatography coupled to Mass Spectrometry (LC-MS/MS).

**Results:** The results of the statistic test (Student  $p = 0,05$ ) showed a significant difference between the analytical methods: immunoassay concentrations were higher than the concentrations determined by LC-MS/MS. The explanation may be because immunoassay method measures digoxin plus other metabolites and endogenous substances, while the LC-MS/MS method measures only the digoxin molecule. None of the patients, showed relevant clinical data suggestive of digitalis intoxication, even several drugs with potential interaction were associated with treatment.

**Conclusion:** It was concluded, therefore, that LC-MS/MS method is safer, more selective and specific than immunoassay, being an option for therapeutic drug monitoring of digoxin, since the reference values would be obtain for digoxinemia by LC-MS/MS.

### KEYWORDS

Digoxin; Cardiac heart failure; Plasma concentrations; LC-MS/MS; Immunoassay.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: vaniario2009@gmail.com (Vania Cristina Rodríguez Salazar)

## Introducción

La insuficiencia cardíaca (IC) es un problema de salud pública de incidencia y prevalencia cada vez más creciente<sup>1,2</sup>. En el Brasil se estima una prevalencia de esa enfermedad en 3,8% de la población y según datos del Instituto Brasileiro de Geografía y Estadística (IBGE) esta enfermedad es la causa más frecuente de internación hospitalar de pacientes con más de 60 años<sup>3,4</sup>. El estudio EPICA, realizado en Portugal, mostró una prevalencia de IC de 4,36% en adultos mayores de 25 años de edad<sup>5</sup>. Por otro lado, en España el estudio PRICE evaluó la prevalencia de IC en los pacientes mayores de 45 años diagnosticados utilizando los criterios de Framingham, y observaron una prevalencia de 6,8%<sup>6</sup>.

La terapéutica de la insuficiencia cardíaca es realizada por tres tipos de tratamiento: el tratamiento no farmacológico, el farmacológico y el quirúrgico, de acuerdo con el grado de gravedad del síndrome. El primero se refiere a la identificación de la etiología y la eliminación de las causas no subyacentes, la eliminación o corrección de los factores agravantes, consejos, restricción de ejercicios físicos, oxigenoterapia, restricción hídrica, salina y nutricional y vacuna contra el virus de la gripe. El segundo tipo de tratamiento se fundamenta en la utilización de varias clases farmacológicas tales como los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), los digitálicos, los diuréticos, los antagonistas de la aldosterona, los bloqueadores beta-adrenérgicos, los vasodilatadores directos, los antagonistas de los receptores de angiotensina II, los antagonistas de los canales de calcio, los antiarrítmicos y los anticoagulantes<sup>2,3,7</sup>.

La digoxina posee estrecho margen terapéutico (la concentración terapéutica varía de 0,5 a 2,0 ng/mL) y es eliminada por la orina, la bilis y por biotransformación, con una semivida de eliminación de aproximadamente 36 h en pacientes con función renal normal<sup>8,9</sup>. La digoxina atraviesa las barreras hematoencefálica y placentaria y, en caso de insuficiencia renal, su semivida de eliminación terminal es mayor y motiva la necesidad de un ajuste posológico<sup>10-12</sup>.

Junto con reacciones adversas de la digoxina, se han descrito importantes interacciones medicamentosas, principalmente aquellas que modifican los parámetros farmacocinéticos (absorción, distribución, metabolismo y excreción renal). Entre los fármacos que alteran la farmacocinética de la digoxina están: verapamil, diltiazem, espironolactona, amiodarona y diuréticos que causan la depleción de potasio como la tiazida, la furosemida y el ácido etacrínico<sup>8,13,14</sup>.

La monitorización terapéutica de fármacos (MTF, *therapeutic drug monitoring* = TDM) consiste en la determinación de las concentraciones plasmáticas de fármacos y de su perfil cinético. Varios métodos analíticos han sido utilizados para la realización de los estudios de MTF con la digoxina, abordando el establecimiento de niveles

terapéuticos, el diagnóstico de intoxicación digitalica, y la evaluación de la interacción con medicamentos y con alimentos. La mayoría de estos métodos utilizan equipos automatizados para inmunoensayo y algunas técnicas de cromatografía líquida de alta eficiencia, utilizando diferentes tipos de muestras biológicas, con la intención de correlacionar la concentración con los efectos clínicos de la digoxina en el organismo<sup>15-17</sup>.

La determinación de la concentración plasmática de la digoxina no es un procedimiento de rutina en el Ambulatorio de Insuficiencia Cardíaca del Hospital das Clínicas de la Universidad Federal de Goiás (HC-UFG), donde aproximadamente 25% de los pacientes utilizan digoxina y presentan marcadores que predicen mal diagnóstico. El perfil de las concentraciones plasmáticas de este fármaco es desconocido y los ajustes de la dosis son realizados empíricamente con base en los exámenes clínicos. Por ese motivo, la cuantificación de la digoxina plasmática en estos pacientes se mostró extremadamente necesaria, visto que es un parámetro esencial para determinar si la dosis está por debajo de la recomendada o si es tóxica.

El objetivo de este trabajo fue comparar las dos técnicas analíticas más utilizadas para la determinación de digoxina plasmática (LC-MS/MS e inmunoensayo) e indicar cuál de ellas presenta más ventajas para la rutina de la monitorización terapéutica de la digoxina en pacientes con insuficiencia cardíaca.

## Material y métodos

### Consideraciones bioéticas

Este trabajo fue evaluado por el Comité Ético de Investigación en Humanos y Animales del HC-UFG con el número de protocolo 020/2007, siendo aprobado el 29/03/2007.

### Pacientes

Fueron seleccionados 15 pacientes del Servicio de Cardiología del Hospital das Clínicas de la UFG, obedeciendo los siguientes criterios: edad superior a 18 años, al menos 1 mes de tratamiento con digoxina y adecuada escolarización (pacientes alfabetizados o que tenían una persona responsable alfabetizada). Los pacientes seleccionados no estaban participando de otro estudio de investigación y firmaron el Término de Consentimiento Libre e Informado.

### Recogida de muestras de sangre y formulario de datos del paciente

La concentración plasmática mínima ( $C_{min}$ ) fue determinada a partir de muestras de sangre obtenidas inmediatamente antes de la administración de la próxima dosis del medicamento, después de que la concentración

del fármaco hubiera alcanzado el estado estacionario (de 8 a 10 días después del inicio del tratamiento)<sup>18,19</sup>. Una segunda muestra fue obtenida 30 días después. Tras su obtención, la muestra de sangre fue centrifugada a 3000 rpm durante 10 min, y el suero almacenado a  $-20^{\circ}\text{C}$  hasta su análisis.

Antes de obtener la muestra de sangre, cada paciente fue consultado sobre la administración del medicamento, edad, peso, altura, utilización de otros medicamentos, hábitos (tabaquismo, alcoholismo) y los resultados de los exámenes de laboratorio complementarios fueron anexados en formularios apropiados. También fue realizada la estimación del índice de masa corporal (IMC). Se obtuvo la segunda muestra de sangre en 8 de los 15 pacientes en quienes fue recogida la primera muestra de sangre.

### Métodos para la determinación de la concentración sérica de la digoxina

Dos métodos fueron utilizados para determinar la concentración sérica de la digoxina, uno de ellos fue por Cromatografía Líquida de Alta Eficiencia acoplada a Espectrometría de Masas (LC-MS/MS) (realizado en el Instituto de Ciencias Farmaceuticas-ICF, Goiânia-GO) y el otro por Inmunoensayo por fluorescencia polarizada (realizado en el Laboratorio Atalaia, Goiânia-GO).

El método por LC-MS/MS utilizó una columna cromatográfica RP18 y el espectrómetro de masas (API 5000<sup>TM</sup>) con fuente de ionización por *electrospray*. La digoxina fue analizada por ionización negativa y el equipo fue operado en el modo MRM (*multiple reaction monitoring*). La curva de calibración fue lineal entre 50,0-6000,0 pg/ml, el límite de cuantificación fue de 50 pg/mL y el tiempo de retención del pico de digoxina fue de 2,09 min. El patrón interno utilizado fue la dexametasona y el método de extracción utilizado fue extracción líquido-líquido, obteniéndose una recuperación mediana de 73,8%. Entre los parámetros de validación evaluados, se obtuvo que la exactitud del método estuvo entre 86-112,4%, la precisión de 4,1-11,3% y la estabilidad estuvo de acuerdo con la recomendada por la Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria de Brasil (ANVISA) en la resolución RE 899/2003<sup>20</sup>. Esta técnica fue validada para la realización de estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia de comprimidos de digoxina, demostrando ser específico, sensible y rápido para la cuantificación sérica de la digoxina<sup>21</sup>.

Los análisis de digoxina por el método de inmunoensayo por fluorescencia polarizada (FPIA) fueron realizados en el equipo *Immolute 2000 Digoxin* (Siemens<sup>TM</sup>), un tipo de inmunoensayo enzimático de fase sólida competitivo por quimioluminiscencia<sup>22</sup>.

### Análisis estadístico

Fueron aplicadas pruebas estadísticas descriptivas (media, desviación estándar, mediana, máximo, mínimo, por-

centajes) para los datos obtenidos de los pacientes. Para comparación de los resultados analíticos de la digoxina en suero se utilizó el test "t" de *Student*. Fueron considerados significativos aquellos valores con  $p < 0,05$  para comparación de las medias. Los resultados analíticos fueron tabulados como Media  $\pm$  DE (N = 46) (software OriginPro<sup>TM</sup> 7.5).

## RESULTADOS

En la tabla 1 están descritas las características de los pacientes y también los datos clínicos de la consulta más próxima de cada recogida de muestras de sangre. Ninguno de los pacientes presentó datos clínicos relevantes que sugirieran sospecha de intoxicación digitálica. La concentración de potasio en suero apareció aumentada en el 26,67% de los pacientes, siendo esta la única alteración observada en los exámenes de laboratorio. Con relación a la medición de la presión arterial, todos los pacientes presentaron presión sistólica controlada. La media de la fracción de eyección (FE) fue de  $41,7 \pm 9\%$ ; por lo tanto, ningún paciente presentó FE como marcador de mal pronóstico.

La mayoría de los medicamentos prescritos a los pacientes cardíacos presenta interacción con la digoxina. Sin embargo, en este estudio no fueron detectados datos clínicos o de laboratorio que sugirieran algún daño de los pacientes como consecuencia de la interacción medicamentosa. Con relación a la prescripción que los pacientes entrevistados estaban recibiendo, las clases farmacológicas descritas en la tabla 1 están de acuerdo con las citadas en la literatura para el tratamiento de la IC.

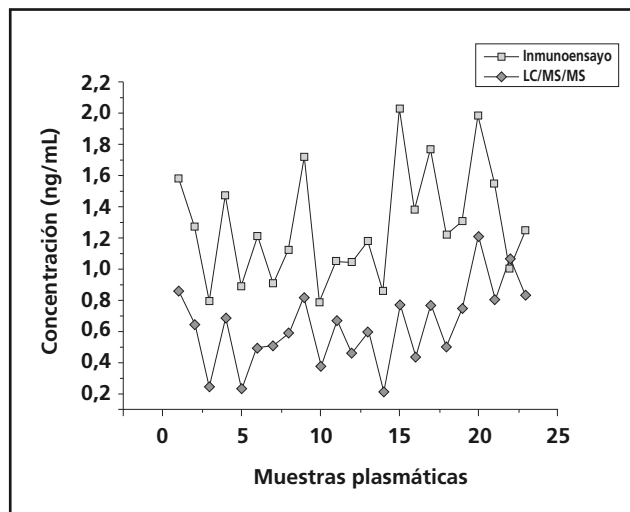
Considerando el intervalo terapéutico establecido de 0,5 a 2,0 ng/mL, como puede observarse en la figura 1, apenas una de las 46 determinaciones realizadas por los dos métodos, presentó concentración ligeramente superior a la del límite máximo del intervalo terapéutico (primera colecta del paciente 10 analizada por inmunoensayo). Sin embargo, una nítida diferencia de valores entre los métodos también pudo ser observada. Las primeras colectas de los pacientes P2, P4, P5, P7, P8 y las segundas colectas de los pacientes P9, P10 y P11, analizadas por LC/MS/MS presentaron concentraciones por debajo de 0,5 ng/mL. Los resultados del análisis por LC-MS/MS mostraron que 15 muestras séricas presentaban concentraciones de digoxina dentro del intervalo terapéutico, mientras que por el método de inmunoensayo fueron 22 las muestras en este intervalo. Las medias, fueron comparadas utilizando el test "t" de *Student* ( $p = 0,05$ ), que resultó en una diferencia significativa entre el Grupo A (concentraciones plasmáticas de digoxina analizadas por LC-MS/MS) y el Grupo B (concentraciones plasmáticas de digoxina analizadas por Inmunoensayo por Quimioluminiscencia).

La variación de la concentración plasmática entre la primera y la segunda colecta fue de 29% y 53% para el

**Tabla 1.** Características antropométricas, clínicas y de uso de medicamentos de los pacientes con insuficiencia cardíaca del Ambulatorio de Insuficiencia Cardíaca del Hospital das Clínicas de la Universidad Federal de Goiás

Parámetro	n (%)
<b>Edad (años)</b>	
30-45	2 (13,3)
46-60	8 (53,3)
61-75	5 (33,3)
<b>Género</b>	
Femenino	4 (26,7)
Masculino	11 (73,3)
<b>Etiología de la Insuficiencia cardíaca</b>	
Enfermedad de Chagas	4 (26,7)
Hipertensión	3 (20,0)
Cardiomiopatía isquémica	2 (13,3)
Cardiomiopatía idiopática	3 (20,0)
<b>Clase funcional según la NYHA</b>	
I	5 (33,3)
II	8 (53,3)
III	2 (13,3)
<b>Medicamentos Asociados (ATC)</b>	
Inhibidores de la ECA (C09B)	8 (53,3)
Bloqueador adrenérgico (C07A, C07C)	7 (46,7)
Diurético (C03B, C03C, C03E)	13 (86,7)
Antagonista de la aldosterona (C03D)	7 (46,7)
Antagonista del receptor de angiotensina (C09C, C09D)	4 (26,7)
Antiarrítmicos clase I e III (C01B)	3 (20,0)
Anticoagulante oral (C05BA)	4 (26,7)
Antiagregantes plaquetarios (B01AC)	3 (20,0)
Antagonistas H <sub>2</sub> (A02BA)	2 (13,3)
<b>Co-morbidades y agravantes</b>	
Diabetes	3 (20,0)
Tabaquismo	2 (13,3)
Ex-tabaquismo	8 (53,3)
Ex-etilista	3 (20,0)
Hipertensión arterial	4 (26,7)
DPOC	1 (6,7)
Hipertiroidismo	1 (6,7)
Sobrepeso	1 (6,7)
Obesidad grado I	1 (6,7)
<b>Manifestación de señales de la Insuficiencia Cardíaca</b>	
Fibrilación atrial	1 (6,7)
Edema de miembros inferiores	1 (6,7)
Presión arterial sistólica média, mmHg (DE)	11,2 (1,6)
Frecuencia cardíaca media, bpm (DE)	76 (13,4)
Fracción de eyección média (DE)	41,7 (9,2)
Creatinina sérica média, mg/dL (DE)	1,1 (0,2)
Sodio sérico medio, mEq/L (DE)	135,9 (2,9)
Potasio sérico medio, mEq/L (DE)	4,6 (0,8)
Potasio sérico 4,8-6,6 mEq/L	4 (26,7%)

NYHA: New York Heart Association; ECA: enzima convertidora de angiotensina; DPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica; mmHg: milímetro de mercurio; DE: desvío estandar; mEq/L: miliequivalente por litro; n (%): valor absoluto (valor relativo).VR: valor de referencia. Presión arterial sistólica (VR: 12x8 mmHg); Fracción de eyección (VR: ≥50%); Creatinina sérica (VR: 0,7-1,3 mg/dL hombre y 0,6-1,2 mg/dL mujer); Sodio sérico (VR: 135-144 mEq/L); Potasio sérico (VR: 3,6-4,8 mEq/L)



**Figura 1.** Concentración plasmática de la digoxina (ng/mL) analizada por inmunoensayo y por LC-MS/MS de 15 pacientes del Ambulatorio de Insuficiencia Cardíaca del HC-UFG (n = 23).

inmunoensayo y el LC-MS/MS, respectivamente. Ciertamente, las características individuales de cada paciente, así como la conocida variabilidad de la digoxinemia en pacientes que usan digitálicos deben haber contribuido en esta variación. Siendo así, de modo general las diferencias observadas al comparar la digoxinemia de los pacientes que retornaron al ambulatorio con un intervalo de 30 días (n = 8), ya eran esperadas y no comprometieron el tratamiento de los pacientes ni alteraron la clínica de los mismos.

### Discusión

El inmunoensayo es un método ampliamente utilizado en estudios tanto farmacocinéticos como de control terapéutico<sup>15,16,18,23</sup>. Esta metodología es utilizada en la determinación de las sobredosis en pacientes tratados con glicosídeos cardíacos y en la confirmación de situaciones clínicas en las que los síntomas de un paciente puedan ser debidos tanto a la propia enfermedad cardíaca como a la intoxicación digitálica. El inmunoensayo también se utiliza en la documentación de la adherencia al tratamiento, la infra o sobredosificación y el seguimiento clínico en circunstancias clínicas especiales como hipocalcemia, hipomagnesemia, hipercalcemia, hipoxia, alcalosis o función renal deteriorada<sup>22,24</sup>. No obstante su amplia utilización, el inmunoensayo de digoxina presenta interferencias analíticas con fármacos semejantes y con metabolitos presentes en la matriz biológica<sup>23</sup>.

Muchos factores fisiológicos, farmacológicos, patológicos y genéticos pueden afectar la interpretación de los resultados por inmunoensayo. La presencia de un factor inmunoreactivo endógeno, similar a la digoxina, fue reportada en suero de pacientes con daño renal y hepático; la presencia de estos factores puede llevar a resultados



falsamente elevados<sup>24</sup>. Además, anticuerpos heterofílicos de suero humano pueden reaccionar con inmunoglobulinas incluidas en los componentes del ensayo causando interferencia en los inmunoensayos *in vitro*. Por lo tanto el método descrito es, muy sensible, sin embargo, poco selectivo<sup>22</sup>.

El método analítico en cromatografía líquida de alta eficiencia acoplado a espectrometría de masas (LC-MS/MS) es específico, sensible y rápido para la cuantificación sérica de la digoxina. En este método, solo se cuantifica la digoxina, sin interferentes tales como fármacos, metabolitos o sustancias endógenas. Es por ello que esta técnica mostró una tendencia a presentar valores de concentración sérica más bajos que la técnica de inmunoensayo<sup>21</sup>.

En ese sentido, ya existen algunos trabajos que intentan correlacionar la afinidad y la actividad intrínseca de la digoxina con la ATPasa dependiente de sodio y potasio (NaK-ATPasa), solamente con los niveles de digoxina, obtenidos por LC/MS/MS, sin la interferencia de metabolitos activos o de factores inmunorreactivos similares a la digoxina<sup>15-17</sup>.

De esa manera, a pesar de la necesidad de establecer mejor los valores de referencia y del costo todavía ser elevado para algunos laboratorios, la técnica por LC-MS/MS es bastante atrayente, ya que necesita de menores volúmenes de muestra, no depende de extensa limpieza de la muestra, es segura, más sensible y específica<sup>23</sup>. Por otro lado además de ser un procedimiento más rápido que el inmunocromatográfico, se vuelve más adecuado para una rutina de grandes volúmenes de análisis<sup>25,26</sup>. Al realizar comparaciones entre métodos diferentes, un aspecto muy importante es que no debe ajustarse la dosis basándose solamente en los resultados analíticos, ya que además de las diferencias de valores entre los métodos, los niveles terapéuticos de la digoxina presentan alto grado de variabilidad y muchas veces se sobrepone a los de la toxicidad. Por lo tanto no sirven como único parámetro para confirmar o descartar el diagnóstico de intoxicación digitalica<sup>3</sup>. Se han descrito respuestas tóxicas asociadas a concentraciones séricas de digoxina a partir de 1,7 ng/mL y, en ocasiones, se evidencian contradicciones entre niveles séricos y resultados clínicos. Asimismo, una digoxinemia inferior a 0,5 ng/mL puede presentarse con una respuesta terapéutica adecuada y una digoxinemia superior a 2,0 ng/mL no condiciona necesariamente la presencia de signos o síntomas de intoxicación digitalica.

Los estudios a ser realizados en este sentido deben considerar que el nivel sérico es solamente una fracción del total del fármaco en el organismo. La semivida de la digoxina puede prolongarse mucho (en el orden de 100 horas) en pacientes anúricos debido al elevado volumen de distribución de la digoxina y su capacidad de unirse ampliamente a los tejidos corporales<sup>27</sup>. La variabilidad de las concentraciones plasmáticas de la digoxina ya son bien

conocidas, tanto que el Digitalis Investigation Group, un respetado grupo de especialistas patrocinados por Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos de Norteamérica propuso alterar los valores de referencia para un intervalo terapéutico más bajo de 0,5 a 0,8 ng/mL de digoxina<sup>28</sup>.

Algunos fármacos usados por los pacientes estudiados en este trabajo que podrían alterar la detección de la digoxina elevando los valores encontrados por medio de interacción medicamentosa son: la espironolactona (antagonista de la aldosterona), la amiodarona (antiarrítmico), furosemida y la hidroclorotiazida (diuréticos), lo cual ya fue comprobado en 46,67%, 20,0% e 86,67% de los casos, respectivamente (Tabla 1).

La hipocalcemia inducida por la furosemida y por la hidroclorotiazida puede aumentar la sensibilidad a los digitálicos<sup>15,17,29,30</sup>, hecho que también fue observado en 26,7% de los pacientes estudiados en esta investigación.

A pesar de que las concentraciones séricas de digoxina medidas por LC-MS/MS se mostraron más bajas, ninguno de los pacientes presentó datos clínicos o en los electrocardiogramas compatibles con la infradosificación, lo que indica que las dosis administradas fueron satisfactorias<sup>18,19</sup>.

A partir de lo expuesto puede concluirse que sustancias endógenas y exógenas pueden ser un problema común para los métodos de inmunoensayo de digoxina, provocando resultados falsamente elevados, mientras que el LC-MS/MS es un método más selectivo y sensible. Por esos motivos este método sería el más indicado para el monitoreo plasmático de la digoxina, utilizando valores de referencia adecuados.

## Agradecimientos

Los autores agradecen a la Universidad Federal de Goiás (UFG), al Laboratório Atalaia y al Instituto de Ciencias Farmacéuticas (ICF) por el apoyo en la realización de este trabajo.

## Financiación del estudio

Este estudio contó con la financiación de la Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Goiás (FAPEG) FAPEG Edital 01/2007-Rede goiana de pesquisa monitorização terapêutica, toxicológica e controle de qualidade de medicamentos (No processo 20070020940161).

## Bibliografía

1. Timerman A, César LAM, editores. Manual de Cardiologia: Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo. Ediciones. Atheneu, São Paulo; 2000.
2. Loures VA, Noronha MF, Bastos RG, Girardi JM. Aspectos clínicos e epidemiológicos da insuficiência cardíaca. HU Revista, Juiz de Fora. 2009;35(2):89-96.
3. Guimaraes JI, Mesquita ET, Bocchi EA, Vilas-Boas F, Montera MW, Moreira, MCV et al. Revisão das Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia para o Diagnóstico e Tratamento da Insuficiência Cardíaca. Arq Br de Cardiol. 2002;79(Suppl 4):1-30.

4. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Indicadores sociodemográficos e de saúde no Brasil 2009 (acceso en junio de 2013). Disponible en: [http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/indic\\_sociosaude/2009/](http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/indic_sociosaude/2009/).
5. Ceia F, Fonseca C, Mota T, Morais H, Matias F, Costa C, et al; EPICA Investigators. [Epidemiology of heart failure in mainland Portugal: new data from the EPICA study]. *Rev Port Cardiol*. 2004;23(Suppl 3):III15-22.
6. Anguita Sánchez M, Crespo Leiro MG, de Teresa Galván E, Jiménez Navarro M, Alonso-Pulpón L, Muñoz García J. PRICE Study Investigators. Prevalence of heart failure in the Spanish general population aged over 45 years. The PRICE Study. *Rev Esp Cardiol*. 2008;61(10):1041-9.
7. Bocchi EA, Vilas-boas, F, Perrone S, Caamaño AG, Clausell N, Moreira MC, et al. Diretriz Latino-americana para Avaliação e Conduta na Insuficiência Cardíaca Descompensada. *Arq Br de Cardiol*. 2005;85(Supl III):1-48.
8. Hallworth M, Capps N, editores. *Therapeutic Drug Monitoring, Clinical Biochemistry in Medicine*. Ediciones ACB Venture Publications. London: 1993.
9. Hardman JG, Limbird LE. Editores. *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 10th ed, New York: McGraw Hill, 2003; p. 679-730.
10. Neto JMR. A dimensão do problema da insuficiência cardíaca do Brasil e do mundo. *Revista da SOCESP*. 2004;14(1).
11. Polanczyk CA. Fatores de Risco Cardiovascular no Brasil: os próximos 50 anos. *Arq Br de Card*. 2006;84(3).
12. Goldberger Z, Goldberger A. Therapeutic Ranges of Serum Digoxin Concentrations in Patients With Heart Failure. *AM J Cardiol*. 2012;109:1818-1821.
13. Mooradian AD. Digitalis: An update of clinical pharmacokinetics, therapeutic monitoring techniques and treatment recommendations. *Clin Pharmacokinet*. 1988;15:165-79.
14. Tatro DS. *Drug Interaction Facts*. St. Louis: Facts and Comparisons; 1999.
15. Johne A, Brockmüller J, Bauer S, Maurer A, Langheinrich M, Roots I. Pharmacokinetic interaction of digoxin with an herbal extract from St John's wort (*Hypericum perforatum*). *Clin Pharmacol Ther*. 1999;66(4):338-45.
16. Becquemont L, Verstuyft C, Kerb R, Brinkmann U, Lebot M, Jaillon P, Funck-Brentano C. Effect of grapefruit juice on digoxin pharmacokinetics in humans. *Clin Pharmacol Ther*. 2001;70(Supl 4):311-6.
17. Dasgupta, PA, Wells A, Actor JK. Effect of Indian Ayurvedic medicine Ashwagandha on measurement of serum digoxin and 11 commonly monitored drugs using immunoassays: study of protein binding and interaction with Digibind. *Arch Pathol Lab Med*. 2007;131(8):1298-303.
18. Konishi H, Shimizu S, Chiba M, Minouchi T, Koida M, Yamaji A. Predictive performance of serum digoxin concentration in patients with congestive heart failure by a hyperbolic model based on creatinine clearance. *J of Clin Pharmacol Ther*. 2002;27:257-65.
19. Deveaux M, Révuelta E, Mornay E, Hédouin V, Gosset D. Immunoassay of digoxin in hair. *Forensic Science International*. 1997;84:219-23.
20. ANVISA. Resolução n. 899, 29 de maio de 2003. (Acceso en octubre de 2003) Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/legis/resol/2003/re/899.htm>.
21. Teixeira LS, Mundim IM, Souza WC, Ramos DR, Bellorio KB, Marques FG, et al. Fast LC/MS electrospray ionization method for the quantification of digoxin in human plasma and its application to bioequivalence study. *Chromatographia*. 2009;69:5149-56.
22. Immulite 2000 Digoxin. *Diagnostics Products Corporation-Instruction Manual*. Los Angeles, USA, 2005.
23. Adaway J, Keevil B. Therapeutic drug monitoring and LC-MS/MS. *J Chromatograph B*. 2012;883-884:33-49.
24. Valdes RJ. Endogenous digoxin-like immunoreactive factors: impact on digoxin measurements and potential physiological implications. *Clin Chem*. 1985;9:1525-32.
25. Li S, Yu C. Reply to "Does liquid chromatography-tandem mass spectrometry have a role in therapeutic drug monitoring of digoxin?" *Clin Biochem*. 2010;43(938).
26. Hirabayashi H, Sugimoto H, Matsumoto, S, Amano N, Moriwaki T. Development of a quantification method for digoxin, a typical P-glycoprotein probe in clinical and non-clinical studies, using high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry: The usefulness of negative ionization mode to avoid competitive adduct-ion formation. *J Chromatogr B* 2011;879:3837-44.
27. Palacios Zabalza I, Corcostegui Santiago B, Peral Aguirre-gotia Farm Hosp. 2013;37(2):166-72.
28. Digitalis Investigation GROUP. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med*. 1997;336(8):535-3.
29. Murray MD, Young J, Hoke S, Tu W, Weiner M, Morrow D et al. Pharmacist intervention to improve medication adherence in heart failure: a randomized trial. *Ann Internal Med*. 2007;146(10):714-25.
30. Dawson A, Buckley N. Digoxin. *Spec Subst*. 2012;40(3):122-3L.
31. Lessa I. Epidemiologia da hipertensão arterial sistêmica e da insuficiência cardíaca no Brasil. *Rev Bras de Hipertens*. 2001;8(4):383-92.



## ORIGINALES

## Seguridad de boceprevir y telaprevir en la práctica clínica habitual

R. López-Sepúlveda<sup>1</sup>, C. Fernández-López<sup>2</sup>, C. García Collado<sup>1</sup>, A. Jiménez Morales<sup>1</sup>,  
C. Valencia Soto<sup>1</sup> y M. Á. Calleja Hernández<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Hospital Universitario Virgen de Las Nieves. <sup>2</sup> Hospital Universitario San Cecilio. Unidad de Gestión Intercentros e Interniveles de Farmacia de la Provincia de Granada. España.

### Resumen

**Objetivo:** Comparar el perfil de seguridad telaprevir (TLV) y boceprevir (BOC) entre sí y con lo descrito en ensayos clínicos (EECC).

**Material y método:** Estudio multicéntrico observacional retrospectivo. Variables recogidas: edad, sexo, tipo de paciente (naïve, no respondedor o recidivantes), fibroscan, Hb nadir, recuento de neutrófilos y plaquetas, presencia de exantema, malestar anorrectal, número de pacientes tratados con estimuladores de la eritropoyesis (EPO) y factores estimuladores de colonias de granulocitos (G-CSF).

**Resultados:** BOC vs EECC: anemia (56,5% vs. 49%), trombocitopenia (56,5% vs. 32%; p=0,023). Neutropenia (17,4% vs. 29,5%). Utilización de EPO (13% vs. 43%; p=0,008), prurito (13% vs. 21,1%), exantema (8,7% vs. 16,1%); molestias anorrectales (4,3% vs. 0%; p=0,0001), disgeusia (47,8% vs. 37%). TLV vs. EECC: anemia (51,2% vs. 32%; p=0,014), neutropenia (2,3 vs. 3,6%), trombocitopenia (41,9% vs. 27,4%; p=0,05), prurito (39,5 vs. 47%), exantema (16,3% vs. 55%; p<0,001), molestias anorrectales (39,5% vs. 26%). Disgeusia (14% vs. 9,5%). BOC vs. TLV: anemia (56,5% vs. 51,2%), neutropenia (17,4% vs. 2,3%), trombocitopenia (56,5% vs. 41,9%), exantema (8,7% vs. 16,3%), prurito (39,5% vs. 13%) y molestias anorrectales (4,3% vs. 39,5%; p=0,006), disgeusia (47,8% vs. 14%; p=0,007) EPO (13% vs. 25,6%). G-CSF se utilizó para un paciente tratado con TLV.

### Conclusiones:

1. BOC y TLV han mostrado un perfil de seguridad peor que en los EECC en cuanto a anemia, trombocitopenia y malestar anorrectal.
2. Al igual que en EECC, anemia, neutropenia y trombocitopenia fueron más frecuentes con BOC. Por otro lado los pacientes tratados con TLV presentaron más prurito, exantema y malestar anorrectal.

### PALABRAS CLAVE

Boceprevir; Telaprevir; Seguridad, Efectos adversos.

### Boceprevir and telaprevir safety in routine clinical practice

### Abstract

**Purpose:** To compare the safety profile of telaprevir (TLV) and boceprevir (BOC) with each other and with those described in clinical trials (CT).

**Material and methods:** Retrospective multicenter observational study. Variables collected: age, sex, type of patient (naive, non-responder or recurrent), fibroscan, Hb nadir, neutrophil and platelet count, presence of rash, anorectal discomfort, number of patients treated with erythropoiesis stimulating factors (EPO) and colony stimulating factors granulocyte (G-CSF).

**Results:** BOC vs CT: anemia (56.5% vs. 49%), Thrombocytopenia (56.5% vs 32%, p = 0.023). neutropenia (17.4% vs. 29.5%). Use of EPO (13% vs 43%; p = 0.008), pruritus (13% vs. 21.1%), rash (16.1% vs. 8.7%), anorectal discomfort (4.3% vs. 0%, p = 0.0001), dysgeusia (47.8% vs. 37%). TLV vs. CT: anemia (51.2% vs. 32%, p = 0.014), neutropenia (2.3 vs 3.6%), thrombocytopenia (41.9% vs. 27.4%, p = 0.05), pruritus (39.5% vs 47%), rash (16.3% vs 55%, P <0.001), anorectal discomfort (39.5% vs 26%), dysgeusia (14% vs. 9.5%). BOC vs TLV: anemia (56.5% vs 51.2%), neutropenia (17.4% vs 2.3%), thrombocytopenia (56.5% vs 41.9%), rash (8.7% vs 16.3%), pruritus (39.5% vs 13%) and anorectal discomfort (4.3% vs 39.5%, P = 0.006), dysgeusia (47.8% vs 14%, P = 0.007), EPO (13% vs. 25.6%). G-CSF was used for a patient treated with TLV.

### Conclusions:

1. BOC and TLV have shown a worse safety profile for anemia, thrombocytopenia and anorectal discomfort than those described in CT.
2. As in CT, anemia, neutropenia and thrombocytopenia were more common with BOC. Patients treated with TLV experienced more pruritus, rash and anorectal discomfort.

### KEYWORDS

Boceprevir; Telaprevir; Safety, Adverse events.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: rociolopezsepulveda@hotmail.com (Rocío López Sepúlveda)

## Introducción

Hay más de 170 millones de personas con infección crónica por virus de hepatitis C (VHC) en el mundo, todas estas personas corren el riesgo de padecer complicaciones a largo plazo como son: cirrosis, insuficiencia hepática y carcinoma hepatocelular. Además la infección crónica por el VHC es actualmente la principal indicación para trasplante hepático en el mundo occidental.

El tratamiento estándar hasta ahora ha consistido en la combinación de interferón pegilado  $\alpha$  (pegIFN) y ribavirina. Desafortunadamente, este tratamiento sólo curará en el mejor de los casos al 50% de los individuos infectados<sup>1</sup> con VHC genotipo 1, que es el genotipo del VHC más prevalente en Europa y los EE.UU. En la década pasada se han invertido muchos recursos en el desarrollo de agentes antivirales de acción directa, lo que culminó con la aprobación en 2011 de Telaprevir (TLV) y Boceprevir (BOC), los primeros anti-VHC inhibidores de la proteasa (IPs).

Los ensayos clínicos (EECC) en fases II y III<sup>1-5</sup>, han puesto de relieve la aparición frecuente de anemia y erupciones en la piel como efectos adversos (EAs) relacionados con el tratamiento con TLV y BOC. Estos EAs junto con otros síntomas menores derivados de la triple terapia con IPs como son: fatiga, dolor de cabeza, náuseas, malestar anorrectal y disgeusia, pueden comprometer la adherencia de los pacientes a estas nuevas terapias.

Los EECC, sin embargo, no pudieron sopesar correctamente el impacto de tales EAs en la práctica clínica habitual, ya que los criterios de inclusión y exclusión provocaron que algunas subpoblaciones de pacientes, como los cirróticos, estuviesen infrarrepresentados o que se excluyeran pacientes coinfectados con VIH.

El objetivo de este estudio es comparar los datos sobre seguridad recogidos de los EECC pivotales de BOC y TLV con los obtenidos la práctica clínica habitual, así como realizar una comparación del perfil de seguridad de ambos tratamientos entre sí.

## Métodos

Estudio multicéntrico, observacional y retrospectivo llevado a cabo en dos hospitales: Hospital Universitario Virgen de las Nieves y Hospital Clínico San Cecilio. Se incluyeron en este estudio todos los pacientes que iniciaron tratamiento con IPs entre enero y diciembre de 2012. Se revisaron las historias farmacoterapéuticas de los pacientes para recoger los efectos adversos descritos, así como los datos analíticos relevantes para el tratamiento.

Con el objetivo de comparar nuestros resultados en seguridad con los descritos en la bibliografía, se recogieron los datos de seguridad de los EECC pivotales y se tuvieron en cuenta los EAs más frecuentes.

Se definieron anemia como hemoglobina (Hb) <10 mg/dL, neutropenia: neutrófilos <0,75  $\times 10^3/\text{mm}^3$  (neutropenia grado 3 y 4 según la Organización Mundial de la

Salud) y trombocitopenia: plaquetas <100.000 U/mm<sup>3</sup>. Una vez definidos estos rangos:

- Se compararon nuestros resultados de seguridad con los descritos en la bibliografía para BOC y TLV<sup>1,2,4-8</sup>.
- Se comparó el perfil de seguridad del tratamiento con TLV frente a BOC para nuestra muestra de pacientes.

Para realizar el análisis estadístico se utilizó la prueba de comparación de proporciones independientes. El software empleado para el análisis fue el Epidat 3.1. El Nivel de confianza para el análisis fue del 95%.

Las variables recogidas fueron: edad, sexo, tipo de paciente según el tratamiento previo (naïve, no respondedor o recidivante), fibroscan, Hb *nadir*, recuento de neutrófilos, recuento de plaquetas, presencia de exantemas, RAM anorrectales y si los pacientes eran coinfectados con VIH. Se calculó el porcentaje de pacientes con cada RAM para cada fármaco y el total. Se recogió también el número de pacientes que precisaron estimuladores de la eritropoyesis (EPO) y factores estimuladores de colonias de granulocitos (G-CSF).

## Resultados

Se trataron 66 pacientes con IPs, la edad media fue 50,3 años. Hubo 49 hombres y 17 mujeres. En lo referente a la respuesta a tratamiento previo con biterapia, hubo 14 pacientes naïve (21,2%) y 52 que habían recibido tratamiento previo con interferón y ribavirina: 28 no respondedores (42,4%) y 24 recidivantes (36,4%). El valor basal medio de fibroscan fue de 18,1 KPa (F4, indicativo de cirrosis). El número de pacientes cirróticos (fibrosis F4) fue de 33 (50%). El número de pacientes coinfectados ascendió a 21 (31,8%) (Tabla 1).

### Datos de seguridad descritos en ficha técnica y en EECC para BOC y TLV

TLV tiene como reacciones adversas específicas exantema (55%), anemia (32,1%) y RAM anorrectales (26%)<sup>6</sup>. En EECC con TLV se notificó además la aparición de los siguientes EAs: prurito (47%), trombocitopenia (27,4%), neutropenia (3,6%) y disgeusia (9,5%)<sup>1,2,8,9</sup>.

Los EAs más frecuentes de BOC: anemia (49%), trombocitopenia (32%) y neutropenia (29%)<sup>7</sup>. En EECC se notificaron también las siguientes reacciones adversas: disgeusia (37%), prurito (21%), exantema (16%). No se describieron molestias anorrectales<sup>4,9,10</sup>.

### Datos de seguridad recogidos en nuestra muestra de pacientes

Del total de pacientes hubo 43 (65,2%) tratados con TLV y 23 (34,8%) tratados con BOC. En la tabla 2 se

**Tabla 1.** Características basales de los pacientes

Característica		BOC (n = 23)	TLV (n = 43)
Edad media	50,3	49,5	50,8
Sexo			
Hombre	49 (74)	16 (69,6)	33 (76,7)
Mujer	17 (26)	7 (30,4)	10 (23,3)
Respuesta a tratamiento previo			
Naïve	14 (21,2)	6 (26,1)	8 (18,6)
Recidivante	24 (36,4)	7 (30,4)	17 (39,5)
No Respondedor	28 (42,4)	10 (43,5)	18 (41,9)
Fibrosis F4	33 (50)	9 (39,1)	24 (55,8)
Coinfectados	21 (31,8)	4 (17,4)	17 (39,5)

recoge el número de pacientes de nuestro estudio que experimentaron anemia, neutropenia, trombocitopenia, exantema, prurito, disgeusia y molestias anorrectales.

Al comparar nuestros resultados en seguridad con los descritos en los EECC encontramos que para BOC (Figura 1) nuestros pacientes experimentaron un porcentaje mayor de anemia (56,5% vs. 49%;  $p =$  no significativo (N.S.) y trombocitopenia (56,5% vs. 32%), siendo esta diferencia estadísticamente significativa para la trombocitopenia; ( $p = 0,023$ ). Sin embargo el grado de neutropenia fue menor (17,4% vs. 29,5%; N.S.). El porcentaje de nuestros pacientes a los que se les administró EPO fue significativamente menor que el recogido en los EECC (13% vs. 43%;  $p = 0,008$ ). En cuanto a las reacciones dermatológicas, en nuestro estudio los pacientes experimentaron menos prurito (13% vs. 21,1%; N.S.) y exantema (8,7% vs. 16,1%; N.S.); por el contrario sí se notificaron molestias anorrectales, que no están descritas en los EECC de BOC (4,3% vs. 0%;  $p = 0,0001$ ). El porcentaje de disgeusia fue mayor en nuestra población (47,8% vs. 37%; N.S.). En cuanto a TLV (Figura 2) el porcentaje de anemia recogido en nuestros pacientes fue mayor que el descrito en ficha técnica (51,2% vs 32%,  $p = 0,014$ ). El porcentaje de neutropenia obtenido fue comparable al descrito en la bibliografía (2,3 vs. 3,6%; N.S.) y el porcentaje de

trombocitopenia fue mayor (41,9% vs 27,4%;  $p = 0,05$ ). La proporción de pacientes que utilizaron EPO en nuestro estudio no pudo compararse a los datos de los EECC ya que la utilización de EPO no estuvo permitida. La incidencia de prurito (39,5 vs. 47%; N.S.) fue menor que la descrita en la bibliografía, siendo esta diferencia mayor para el porcentaje de exantema (16,3% vs 55%;  $p < 0,001$ ). Las molestias anorrectales fueron más frecuentes en nuestra muestra de pacientes (39,5% vs 26%; N.S.). Finalmente, la disgeusia se experimentó en un porcentaje algo superior en nuestra población (14% vs. 9,5%; N.S.).

El porcentaje de anemia, neutropenia y trombocitopenia fue mayor para los pacientes tratados con BOC que para los tratados con TLV (56,5% vs 51,2%, 17,4% vs 2,3% y 56,5% vs 41,9% respectivamente). Los pacientes tratados con TLV experimentaron más EAs dermatológicos: exantema (16,3% vs 8,7%; N.S.), prurito (39,5% vs 13%; N.S.) y molestias anorrectales (39,5% vs 4,3%  $p = 0,006$ ). Por el contrario los pacientes que tomaron BOC mostraron más casos de disgeusia (47,8% vs 14%;  $p = 0,007$ ) (Figura 3). El número de pacientes que necesitó EPO fue de 11 para TLV y de 3 para BOC (25,6% vs 13%; N.S.). Sólo se utilizó G-CSF para un paciente tratado con TLV.

## Discusión

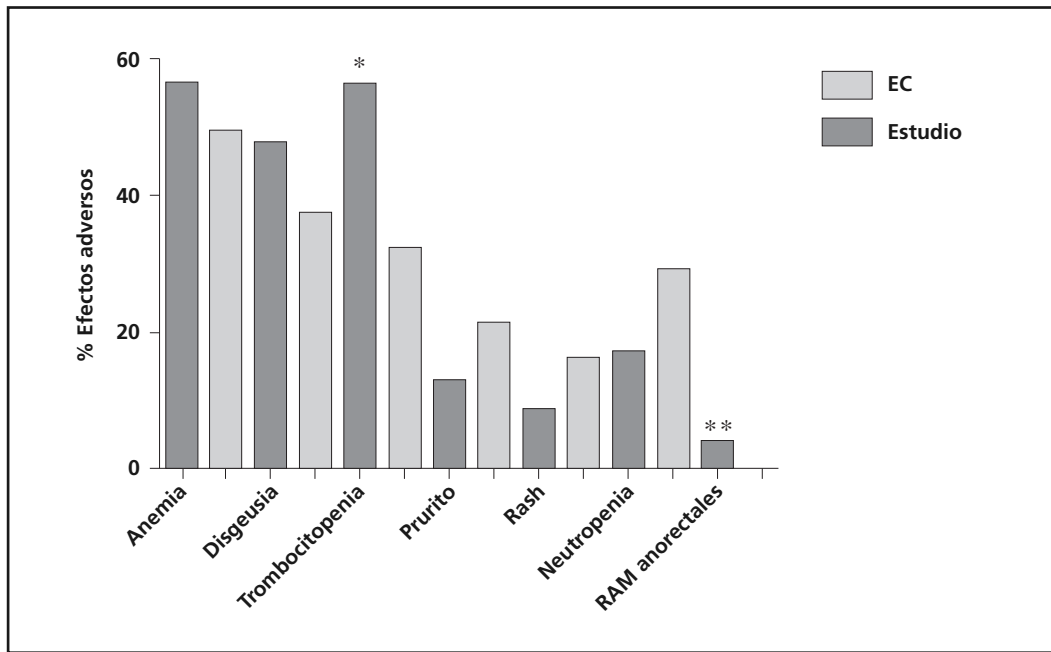
Los nuevos agentes antivirales BOC y TLV, han supuesto un nuevo paradigma en el tratamiento de los pacientes infectados por el VHC, pero el éxito de la triple terapia podría verse afectado por los problemas de tolerabilidad y seguridad derivados del uso de estos IPs. Nuestro estudio incluyó a todos los pacientes que iniciaron triple terapia con TLV o BOC durante un año. La elección del tratamiento antiviral se realizó adecuándose al perfil del paciente, con lo que no es un estudio randomizado, sin embargo, este diseño nos pareció adecuado para el objetivo de nuestro estudio por ser el más parecido a la práctica clínica.

Al comparar el perfil de EAs de nuestra población de pacientes con el descrito en los EECC pivotaes encontramos diferencias. El principal motivo por el que dichas diferencias podrían explicarse es, sin duda, el hecho de que las características basales de nuestros pacientes no fueron las mismas que las de las cohortes de pacientes que participaron en los EC, ya que en aquéllos casos contaron con unos estrictos criterios de inclusión para acceder al estudio.

Nuestra muestra de pacientes presentaba más anemia y trombocitopenia tanto para BOC como para TLV, siendo incluso significativa en el caso de TLV, esto puede venir determinado por el hecho de que los EECC contaban con una menor proporción de pacientes cirróticos y por tanto aquéllos pacientes se encontraban en mejores condiciones para afrontar el tratamiento con triple terapia. En el estudio REALIZE de TLV sólo el 26% de los pacientes era

**Tabla 2.** Proporción de EAs recogidos en las historias farmacoterapéuticas

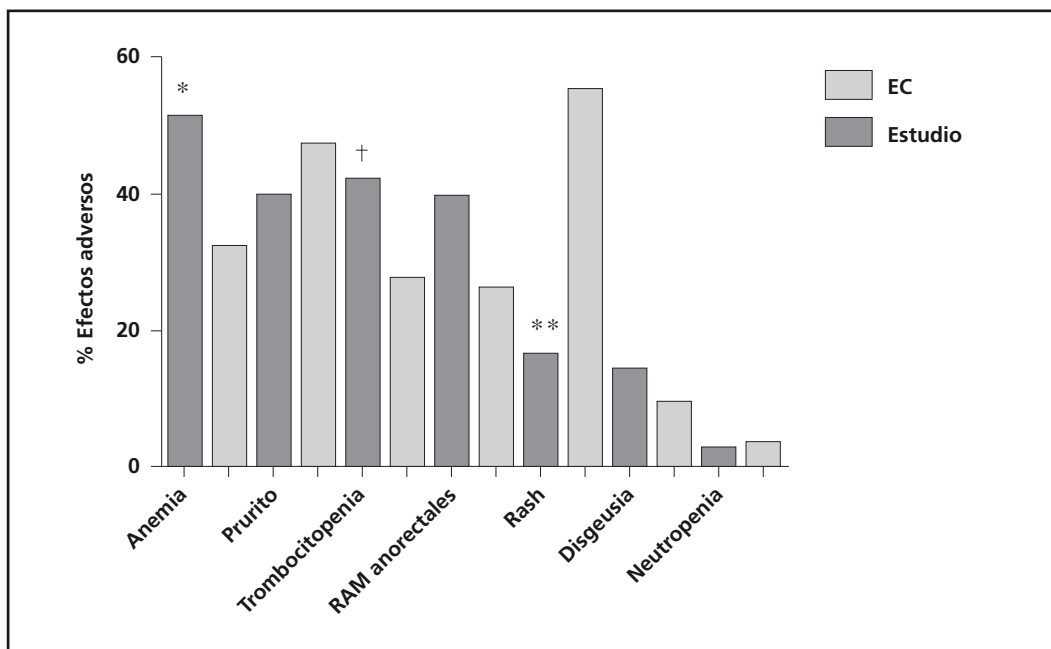
Efecto adverso n (%)	Boceprevir n = 23	Telaprevir n = 43	p
Anemia	13 (56,5)	22 (51,2)	0,875
Neutropenia	4 (17,4)	1 (2,3)	0,231
Trombocitopenia	13 (56,5)	18 (41,9)	0,892
Exantema	2 (8,7)	7 (16,3)	0,05
Prurito	3 (13)	17 (39,5)	0,632
Disgeusia	11 (47,8)	6 (14)	0,007
Molestias anorrectales	1 (4,3)	17 (39,5)	0,006



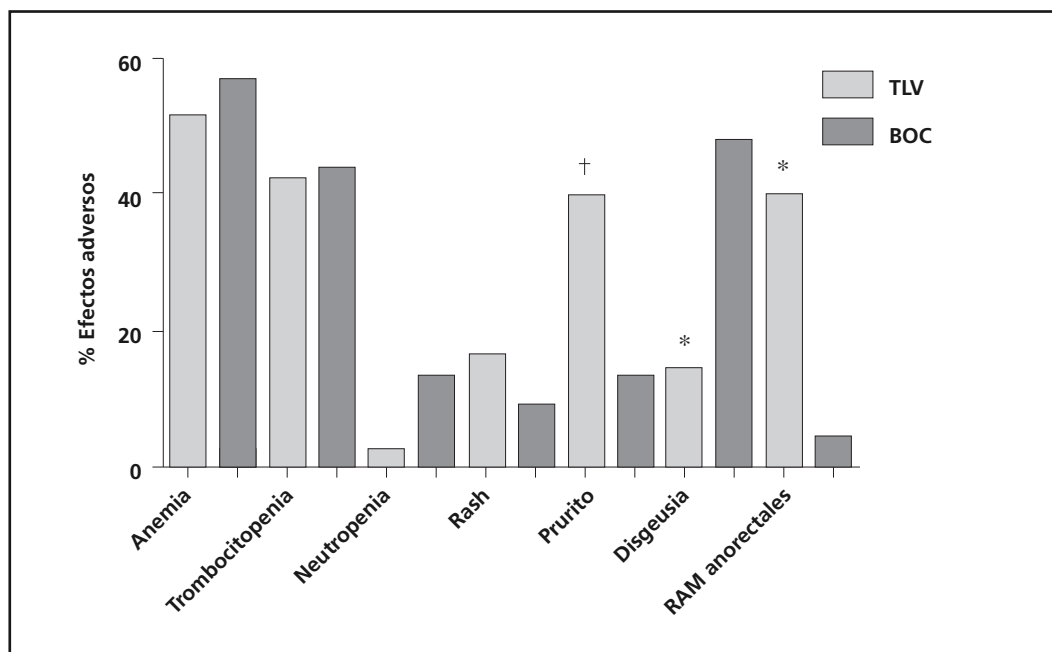
**Figura 1.** Porcentaje de efectos adversos presentados por los pacientes tratados con boceprevir frente a los descritos en ensayos clínicos. \*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,001$ .

cirrótico<sup>1</sup>, en el estudio RESPOND-2 con BOC este porcentaje fue incluso menor, tan sólo el 49 de los 403 pacientes en estudio (12,16%) padecían cirrosis<sup>4</sup>. Nuestros resultados estarían en concordancia con lo que ya se había descrito para el tratamiento estándar con pegIFN y ribavirina. Con la biterapia, en pacientes con fibrosis hepática avanzada, sucedía que la seguridad era menor que en el resto de los pacientes<sup>11</sup>. En esta misma línea, se han publicado datos de seguridad obtenidos de un subanálisis de los propios EECC con BOC en los que, estratificando los pacientes en función de la severidad de su enfermedad hepática, se pone de manifiesto que la

trombocitopenia era más común en pacientes cirróticos<sup>12</sup>, hecho que ha quedado confirmado al ser el porcentaje de trombocitopenia significativamente mayor en nuestra muestra. Aunque este estudio exponga un mayor porcentaje de EAs hematológicos para los pacientes cirróticos, no describe la aparición de anemia en mayor proporción en los pacientes con fibrosis avanzada; por el contrario, en los nuevos estudios realizados con IPs y llevados a cabo en poblaciones reales de pacientes<sup>13-15</sup>, como por ejemplo el estudio CUPIC<sup>16</sup> con una cohorte de pacientes cirróticos, se determina que el porcentaje de aparición de anemia es elevado, y que generalmente se



**Figura 2.** Porcentaje de efectos adversos presentados por los pacientes tratados con telaprevir frente a los descritos en ensayos clínicos. \*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,001$ ; †  $p = 0,05$ .



**Figura 3.** Porcentaje de efectos adversos presentados por los pacientes tratados con telaprevir frente a los tratados con boceprevir. \* $p < 0,05$ ; † $p = 0,05$ .

trata de anemias graves y difíciles de manejar, hecho en concordancia con nuestros resultados.

El porcentaje de neutropenia obtenido en nuestro estudio para los pacientes con TLV resulta similar al descrito en la bibliografía, tanto en EECC como en el estudio CUPIC<sup>16</sup>. En el caso de BOC la proporción de neutropenia es menor que la descrita en ficha técnica y sin embargo, resulta mayor que la del estudio CUPIC, donde todos los pacientes eran cirróticos, pero donde el porcentaje de no respondedores fue muy inferior al de nuestro estudio. En el caso de los pacientes tratados con BOC hemos de tener en cuenta que en el RESPOND-2 se excluyeron a los pacientes que no habían respondido previamente a la terapia con pegIFN y ribavirina<sup>4</sup>, por el contrario un tercio de los pacientes de nuestro estudio son no respondedores (36,5%). No podemos descartar que al introducir en nuestra población pacientes no respondedores tratados con BOC, se haya visto aumentado el porcentaje de EAs y esto haya influido en los peores resultados en seguridad al comparar nuestros resultados con los EECC. Al no conocerse los datos de seguridad en esta población de pacientes se necesitarían EECC para confirmar este último supuesto.

Desconocemos los motivos por los que nuestros pacientes han sufrido menos prurito y exantema, sin embargo la proporción de pacientes con algún tipo de malestar anorrectal fue mayor, así como la disgeusia.

Los datos de seguridad y tolerabilidad de TLV y BOC en pacientes coinfectados por VIH y VHC en estudios en fase 2, son muy similares a los que se conocían previamente en sujetos mono infectados tratados con estos fármacos<sup>17</sup>. La frecuencia de anemia descrita para los pacientes con TLV y BOC tampoco fue diferente a la de los EECC en mono infectados, pero en el caso de TLV, a diferencia del estudio ADVANCE (en el que se utilizaban

dosis de 1.000 ó 1.200 mg de RBV/día en función de si los pacientes pesaban menos o más de 75 Kg respectivamente) en los pacientes coinfectados se llevó a cabo un ajuste de la posología de RBV administrando 800 mg diarios a la mayoría de los pacientes y se excluyeron los pacientes tratados con zidovudina (fármaco que empeora la anemia asociada al tratamiento con pegIFN y RBV), con lo que el porcentaje de anemia podría haber sido menor del esperado<sup>18</sup>. También hay que añadir que este estudio se llevó a cabo en pacientes que no habían recibido tratamiento previo para HCV, con lo que faltan estudios para aclarar si el tratamiento con IPs es menos seguro en coinfectados y sobre todo en pretratados para el HCV. Todos estos supuestos deberían ser confirmados en estudios en fase III a gran escala.

Cuando comparamos entre sí los datos de nuestros pacientes tratados con BOC o TLV, se aprecian claras diferencias que a su vez están en concordancia con el perfil de EAs de cada fármaco. En la ficha técnica de BOC<sup>7</sup> se indican como EAs específicos la anemia, la neutropenia y la trombocitopenia con lo que cabía esperar que el porcentaje de EAs de este tipo fuese superior para este fármaco. Los EAs específicos de TLV señalados en la ficha técnica<sup>6</sup> son la anemia, el exantema y el malestar anorrectal. La anemia fue superior para BOC al igual que lo descrito en los EECC, sin embargo el uso de EPO fue mayor en los pacientes tratados con TLV (25,6% vs 13%). Podemos interpretar este resultado suponiendo que aunque TLV produzca menos casos de anemia, éstas son más difíciles de manejar porque alcanzan valores de Hb más bajos. El porcentaje de pacientes que experimentaron exantema y malestar anorrectal fue claramente superior con TLV, siendo esta diferencia estadísticamente significativa en el caso de las molestias anorrectales. Otra

reacción dermatológica que también fue más frecuente en los pacientes del grupo TLV fue el prurito. En los EECC la disgeusia está descrita en mayor proporción en los tratados con BOC, resultado que coincide con nuestros pacientes, donde encontramos diferencias significativas. Ambos fármacos mostraron un perfil de toxicidad con EAs como los que ya están descritos en la bibliografía, pero en mayor proporción.

BOC y TLV han supuesto un aumento de eficacia en cuanto a RVS, sin embargo, este aumento de eficacia se ve acompañado de un aumento de EAs. Este hecho, unido a las características diferenciales de los pacientes infectados por VHC: cirróticos, coinfectados, trasplantados, etc. hace necesaria la colaboración de equipos interdisciplinarios. En esta línea, el Farmacéutico de Hospital se muestra como una figura clave en la detección, manejo y seguimiento de los EAs de los pacientes con patología vírica tal y como han descrito otros autores<sup>19</sup>.

En resumen, el perfil de EAs hematológicos de BOC y TLV en la práctica clínica ha resultado ser peor que en los EECC en cuanto a anemia y trombocitopenia. Sin embargo a excepción de las molestias anorrectales los EAs dermatológicos fueron menos frecuentes. Al comparar ambos IPs entre sí la presencia de anemia y neutropenia fue más frecuente con BOC. Los pacientes tratados con TLV presentaron más prurito, exantema y molestias anorrectales. La disgeusia fue más común con el tratamiento con BOC.

## Declaración de publicación preliminar

Este trabajo ha sido presentado parcialmente, como comunicación oral, en el 58 congreso de la SEFH.

## Bibliografía

1. Zeuzem S, Andreone P, Pol S, Lawitz E, Diago M, Roberts S, et al. Telaprevir for retreatment of HCV infection. *N Engl J Med*. [Internet]. Massachusetts Medical Society 2011;364(25):2417-28.
2. Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, Di Bisceglie AM, Reddy KR, Bzowej NH, et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*. [Internet]. Massachusetts Medical Society 2011;364(25):2405-16.
3. Sherman KE, Flamm SL, Afdhal NH, Nelson DR, Sulkowski MS, Everson GT, et al. Response-guided telaprevir combination treatment for hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*. [Internet]. 2011;365(11):1014-24.
4. Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, Marcellin P, Vierling JM, Zeuzem S, et al. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med*. [Internet]. Massachusetts Medical Society 2011;364(13):1207-17.
5. Manns MP, Sulkowski MS, Jacobson IM, Reddy KR, Goodman ZD, Ph D, et al. Boceprevir for Untreated Chronic HCV Genotype 1 Infection. *New Engl J Med*. 2011; p. 1195-206.
6. Ficha Técnica Telaprevir [Internet]. Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002313/WC500115529.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002313/WC500115529.pdf)
7. Ficha Técnica Boceprevir [Internet]. Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002332/WC500109786.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002332/WC500109786.pdf)
8. McHutchison JG, Manns MP, Muir AJ, Terrault NA, Jacobson IM, Afdhal NH, et al. Telaprevir for previously treated chronic HCV infection. *N Engl J Med*. [Internet] 2010;362(14):1292-303.
9. Ubago Pérez R, Muñoz Castillo MA, Navarro Caballero JA, Márquez Peláez S, Beltrán Calvo C, Molina López T. Inhibidores de la proteasa (boceprevir y telaprevir) en el tratamiento de pacientes mono infectados por el VHC: eficacia, seguridad y eficiencia comparada. 2012.
10. Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, Marcellin P, Vierling JM, Zeuzem S, et al. Boceprevir Supplementary Appendix. 2011; p. 1-16.
11. Sulkowski MS, Cooper C, Hunyady B, Jia J, Ogurtsov P, Peck-Radosavljevic M, et al. Management of adverse effects of Peg-IFN and ribavirin therapy for hepatitis C. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. [Internet]. 2011 Apr [cited 2013 Oct 28];8(4):212-23.
12. Bruno S, Vierling JM, Esteban R, Nyberg LM, Tanno H, Goodman Z, et al. Efficacy and safety of boceprevir plus peginterferon-ribavirin in patients with HCV G1 infection and advanced fibrosis/cirrhosis. *J Hepatol*. [Internet]. 2013 Mar [cited 2013 Oct 28];58(3):479-87.
13. Chou R, Hartung D, Rahman B, Wasson N, Cottrell EB. Review Annals of Internal Medicine Comparative Effectiveness of Antiviral Treatment for Hepatitis C Virus Infection in Adults: A Systematic Review. 2013.
14. Akiyama MJ, Piotrowski JI, Roytman MM, Chan SM, Hong LK, Huddleston L, et al. New triple therapy for chronic hepatitis C: real life clinical experience in a community setting. *Hawaii. J Med Public Health* [Internet]. 2013 Sep [cited 2013 Oct 30];72(9 Suppl 4):6-13.
15. D'Ambrosio R, Colombo M. Safety of direct antiviral agents in real life. *Dig Liver Dis*. [Internet]. 2013 Sep 30 [cited 2013 Oct 24];45 Suppl 5:S363-6.
16. Hézode C, Fontaine H, Dorival C, Larrey D, Zoulim F, Canva V, et al. Triple therapy in treatment-experienced patients with HCV-cirrhosis in a multicentre cohort of the French Early Access Programme (ANRS CO20-CUPIC)-NCT01514890. *J Hepatol*. [Internet]. 2013 Sep [cited 2013 Oct 29];59(3):434-41.
17. Sulkowski MS. HCV therapy in HIV-infected patients. *Liver Int*. [Internet]. 2013 Feb [cited 2013 Nov 17];33(Suppl 1):63-7.
18. Sulkowski MS, Sherman KE, Dieterich DT, Bsharat M, Mahnke L, Rockstroh JK, et al. Combination therapy with telaprevir for chronic hepatitis C virus genotype 1 infection in patients with HIV: a randomized trial. *Ann Intern Med*. [Internet]. 2013 Jul 16 [cited 2013 Oct 30];159(2):86-96.
19. Morillo Verdugo R, Fernández Lisón LC, Huertas Fernández MJ, Martín Conde MT, Roldán Morales JC, Ruano Camps R, et al. [The role of the hospital pharmacist in the prevention, treatment and management of the side effects associated with antiretroviral treatment]. *Farm Hosp*. [Internet]. [cited 2013 Nov 21];34(5):237-50.





## ORIGINALES

# Evaluación de la efectividad y seguridad de Dietas de Muy Bajo Contenido Calórico en pacientes obesos

M. Sáez Belló<sup>1</sup>, C. Segarra Villalba<sup>1</sup>, E. Gras Colomer<sup>1,2</sup>, P. Frias Ruiz<sup>1</sup> y M. Climente Martí<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Dr. Peset. Valencia. <sup>2</sup>Fundación para el Fomento de la Investigación Sanitaria y Biomédica de la Comunidad Valenciana (FISABIO). Valencia. España.

### Resumen

**Objetivos:** Evaluar efectividad, seguridad y adherencia de Dietas de Muy Bajo contenido Calórico (DMBC) en pacientes con obesidad. **Método:** Estudio descriptivo prospectivo observacional. Se incluyeron pacientes con IMC >30 kg/m<sup>2</sup> que inician tratamiento con DMBC. Se realizaron tres consultas farmacéuticas, recogiendo las variables: edad, sexo, IMC, efectos adversos y número de ciclos de DMBC.

Se definió efectividad como la pérdida de peso en términos absolutos y relativos, y la tasa de pérdida de peso kg/semana; seguridad como incidencia y gravedad de efectos adversos según el Sistema Español de Farmacovigilancia (SEFV); y adherencia a través de un cuestionario SMAQ adaptado.

**Resultados:** Se incluyeron 29 mujeres y 15 hombres; media de 42 años. 5 pacientes no completaron el seguimiento.

**Efectividad:** la mediana de pérdida de peso fue de 7 kg (RIQ 9,5 a 5,3) y relativa de 6,7%, ( $p < 0,0005$ ).

La tasa de pérdida de peso kg/semana fue de 1,2 kg (RIQ 1,6 a 0,9).

**Seguridad:** el 33% de los pacientes refirieron efectos adversos. Todos fueron leves (37% estreñimiento, 16% mareos, 12% ansiedad, 5% cefaleas, 2% gases y 2% dolor epigástrico).

**Adherencia:** el 84% de los pacientes fueron adherentes según el cuestionario SMAQ adaptado, en 1<sup>er</sup> ciclo un 74% y un 92% en sucesivos. La relación entre el número de ciclos y la adherencia, no alcanzó diferencias significativas ( $p = 0,1127$ ).

**Conclusiones:** La efectividad y la adherencia al tratamiento son mejorables a través de la implantación de medidas interdisciplinares de seguimiento activo al paciente obeso en la práctica clínica diaria.

### PALABRAS CLAVE

Obesidad; Atención farmacéutica; Dietas de muy bajo contenido calórico (DMBC).

### Effectiveness and safety of very low calory diets in obese patients

#### Abstract

**Purpose:** To evaluate effectiveness, safety and adherence of Very Low Calory Diet (VLCD) in patients with obesity.

**Methods:** Observational prospective descriptive study. Patients with BMI >30 kg/m<sup>2</sup> who started VLCD were included. We arranged 3 pharmaceutical consultations, picking up the variables: age, sex, BMI, side effects and number of VLCD cycles.

We defined effectiveness as weight loss in absolute and relative terms and weight loss rate (kg/week); safety as incidence and severity of side effects by the Farmacovigilance Spanish System (SEFV); and adherence by a SMAQ adapted questionnaire.

**Results:** 29 women and 15 men were included, with a mean of 42 years. 5 patients did not complete the follow-up.

**Effectiveness:** weight loss average was 7kg (IQR 9,5 a 5,3) and relative of 6,7%, ( $p < 0.0005$ ). The weight loss rate was 1,2kg per week (IQR 1,6 a 0,9).

**Safety:** 33% of the patients described side effects. All of them were mild (37% constipation, 16% dizziness, 12% anxiety, 5% headache, 2% gases y 2% epigastrical pain).

**Adherence:** 84% of the patients were adherent by the SMAQ adapted questionnaire: 74% in the first cycle and 92% in the following ones. The relation between the number of cycles and the adherence did not get statistical differences ( $p = 0,1127$ ).

**Conclusions:** Effectiveness and adherence to the treatment could improve in obese patients by setting interdisciplinary measures in the daily clinical practice.

### KEYWORDS

Obesity; Pharmaceutical attention; Very Low Calory Diet (VLCD).

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: saez\_marbel@gva.es (Marina Sáez Belló)

## Introducción

La obesidad es una enfermedad crónica multifactorial fruto de la interacción entre genotipo y ambiente, que se caracteriza por el exceso de grasa corporal<sup>1</sup>. Ha sido calificada como la epidemia del siglo XXI por las dimensiones adquiridas, el impacto en la morbi-mortalidad y en la calidad de vida, y el coste sanitario añadido.

En función del porcentaje de grasa corporal, se definen como sujetos obesos aquellos que presentan porcentajes de grasa por encima de los valores considerados normales (12-20% en varones y 20-30% en mujeres)<sup>2</sup>. Se emplea el Índice de Masa Corporal (IMC) como indicador de adiposidad corporal en los estudios epidemiológicos realizados en la población adulta. La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha propuesto una clasificación del grado de obesidad utilizando este índice ponderal: normopeso IMC 18,5-24,9 kg/m<sup>2</sup>; sobrepeso IMC 25-29,9 kg/m<sup>2</sup>; obesidad grado I IMC 30-34,9 kg/m<sup>2</sup>; obesidad grado II IMC 35-39,9 kg/m<sup>2</sup> y obesidad grado III IMC  $\geq$  40 kg/m<sup>2</sup><sup>3</sup>. En el documento Consenso de la Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad (SEEDO) se introduce un nuevo grado: obesidad grado IV IMC  $\geq$  50 kg/m<sup>2</sup><sup>4</sup>.

La prevalencia de obesidad en la población adulta española entre 25 y 64 años se estima más elevada en mujeres (17,5%) que en hombres (13,2%)<sup>5</sup>. Además se ha visto un incremento del 34,5% en la prevalencia de obesidad en 14 años (17,4% en 1992 a 24% en 2006)<sup>6</sup>. Esta creciente prevalencia no puede ser exclusivamente atribuida a cambios acontecidos en el componente genético, ya que también contribuyen factores como el desequilibrio del balance energético debido a una falta de control en la ingesta<sup>7</sup>.

La morbilidad asociada a la obesidad se ha comprobado en muchas alteraciones de salud como son: diabetes mellitus tipo 2, dislipemia, hipertensión, síndrome metabólico, enfermedad coronaria y cerebrovascular, colestasis, osteoartritis, insuficiencia cardíaca, síndrome de apnea del sueño, algunos tipos de cáncer, alteraciones menstruales, esterilidad y alteraciones psicológicas<sup>8</sup>.

El tratamiento integral de la obesidad consta de una mejora en los hábitos alimentarios, un incremento de la actividad física, apoyo conductual, y en determinadas situaciones, la administración de fármacos, las dietas muy bajo contenido calórico (DMBC), e incluso la cirugía bariátrica<sup>8</sup>.

Como se recoge en el informe elaborado en 2002 por la Comisión Europea de Cooperación Científica en aspectos relacionados con la Alimentación (SCOOP), las DMBC son aquellas dietas que aportan entre 450 y 800 kcal, habitualmente en forma de preparados comerciales listos para su consumo tras su reconstitución en agua, empleados como fuente única de alimentación<sup>9</sup>. La finalidad de las mismas es aportar un mínimo de energía, conservando un aporte vitamínico, mineral y proteico correcto, para intentar evitar pérdidas de masa magra. Ello implica

una restricción casi total del contenido en grasas y un mínimo aporte de glúcidos.

En base a dichas evidencias, las recomendaciones de uso propuestas en el Consenso de la Federación Española de Sociedades de Nutrición Alimentación y Dietética (FESNAD) y la Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad (SEEDO)<sup>10</sup> son: preoperatorio de la cirugía bariátrica en pacientes con esteatosis hepática y aumento del riesgo quirúrgico (recomendación de grado B) y postoperatorio inmediato de la misma, para contribuir al alcance de un aporte proteico adecuado (recomendación de grado D).

La efectividad de las DMBC se mide en términos de reducción absoluta de pérdida de peso, y son de 1,5  $\pm$  2,5 kg por semana de tratamiento, obteniéndose mejores resultados en hombres que en mujeres. Además han demostrado mejorar los niveles glucémicos en pacientes obesos con diabetes mellitus no insulino dependientes<sup>11</sup>, reducir los niveles del factor C3 del complemento (biomarcador de enfermedad cardiovascular)<sup>12</sup>, y disminuir significativamente el perfil lipídico (triglicéridos, VLDLc, HDLc y la aporproteína B100)<sup>13</sup>.

En general las DMBC presentan escasos efectos secundarios y de poca relevancia clínica. Durante los primeros días, como resultado de una inadecuada hidratación, presentan sequedad de piel (1%), halitosis, cefalea (25%), sensación nauseosa, irregularidades menstruales (4%), mareos (41%), etc.<sup>14</sup>. Estos síntomas pueden evitarse si se asegura una ingestión hídrica adecuada, al menos de 2 L/día. Además también padecen intolerancia al frío (5%) y sequedad de piel (1%) tras 3-5 semanas de tratamiento, debido a la disminución de la tasa metabólica que se produce durante la dieta. Es frecuente el estreñimiento, acompañado de gases y dolor epigástrico (35%) en las DMBC que apenas aporten fibra<sup>15</sup>. Los efectos adversos no suelen ser motivo de suspensión de tratamiento<sup>14</sup>.

Los costes económicos generados por la obesidad son los derivados de los tratamientos de las enfermedades asociadas y de su adaptación social. En países industrializados oscilan entre un 2 y un 8% del gasto sanitario<sup>16</sup>, y concretamente en España cifran el coste en un 6,9% del gasto sanitario (341.000 millones anuales)<sup>17</sup>. Un ciclo de tratamiento de 42 días de duración supone un coste de 313,18 euros.

Dentro del marco de la Estrategia para la Nutrición, Actividad Física y Prevención de la Obesidad (NAOS) del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, la Comisión de Farmacia y Terapéutica de nuestro hospital aprueba en 2010, la dispensación hospitalaria de DMBC a pacientes candidatos a cirugía bariátrica con IMC  $>$ 30 kg/m<sup>2</sup>, siempre y cuando la alimentación hipocalórica previa haya resultado ineficaz.

El seguimiento interdisciplinar, regulado y consensado a través de la Comisión de Obesidad, pretende ser un valor añadido a la práctica clínica en el tratamiento de este grupo de pacientes, que genere una mejora de los

resultados en salud. Con este fin, se realiza un análisis inicial de la situación de partida, para así poder evaluar el posible impacto de la implementación de futuras medidas de seguimiento más exhaustivas.

El objetivo principal es evaluar la efectividad y la seguridad de las Dietas de Muy Bajo contenido Calórico en pacientes con obesidad de tipo II, III y IV dentro de un marco de atención multidisciplinar. El objetivo secundario es cuantificar la adherencia al tratamiento.

## Método

Estudio descriptivo prospectivo observacional de 100 días de duración (octubre 2011 a enero 2012), desarrollado en la Unidad de Atención Farmacéutica a Pacientes Externos (UFPE) de un hospital general universitario terciario con un área de salud de 380.000 habitantes. Todo el proceso de investigación cumplió los principios éticos contenidos en la Declaración de Helsinki.

La decisión de inicio de tratamiento se consensuó a través de la Comisión de Obesidad del Hospital formada por cirujanos, endocrinos y farmacéuticos. El esquema de tratamiento consistió en el reemplazo de la alimentación habitual por un preparado comercial en sustitución de desayuno, comida y cena, como aporte único de energía (600 kcal/día) durante 42 días. Sólo puntualmente, el paciente podía recurrir a un listado de frutas y verduras. Los ciclos podían repetirse a la espera de la intervención quirúrgica, separados por un período mínimo de 6 meses.

Se emplearon fórmulas nutricionales líquidas (Optifast®) compuesta por: 52,5 g de proteínas, 67,5 g de hidratos de carbono y 13,5 g de grasa (34,8%, 44,9% y 20,3% del total de kcal, respectivamente), vitaminas esenciales, minerales y oligoelementos.

Se incluyeron pacientes mayores de 18 años, que acuden a la consulta de la UFPE con prescripción de Endocrinos de nuestro hospital de DMBC, IMC > 30 kg/m<sup>2</sup> y que dieran su consentimiento a participar en el estudio.

Se excluyeron pacientes con un histórico de falta de asistencia a las citas programadas, embarazadas y lactantes, patología severa sistémica o de órgano, salvo en situaciones que se vean francamente agravadas por el sobrepeso, trastornos de la conducta alimentaria o patología psiquiátrica severa.

Se realizaron tres consultas farmacéuticas: día 1 y 18 (presenciales, con dispensación del tratamiento (Optifast®)) y día 42 (telefónica). Durante las mismas se realizaba un seguimiento, según el protocolo normalizado de trabajo de "Atención Farmacéutica a pacientes con Obesidad en tratamiento con DMBC", previamente normalizado y validado por los facultativos del Servicio de Farmacia que consistía en: validación de la prescripción médica, valoración clínica del paciente y seguimiento del tratamiento, tareas de formación y educación, con información oral y escrita, tanto del tratamiento en sí como de hábitos de vida saludables y alimentación equilibrada.

Las variables recogidas el día 1 fueron: sexo, edad (años), peso (kg) y altura (m) recogidos en la nota de evolución clínica del médico prescriptor del aplicativo informático Orion Clinic®, IMC (kg/m<sup>2</sup>), número de ciclos DMBC (primer ciclo o ≥ 2º ciclo), comorbilidades, actividad física. A día 18 se recogieron: peso (kg) recogido en la cartilla de seguimiento de la Unidad de Dietética o referido por el paciente, IMC (kg/m<sup>2</sup>), efectos adversos, actividad física; y a día 42: peso (kg) referido por el paciente, IMC (kg/m<sup>2</sup>), efectos adversos, actividad física, adherencia.

Los niveles de actividad física del paciente (NAF) fueron cuantificados en función de los criterios establecidos por FAO/OMS en 2004 en: sedentario o actividad física leve, activo o AF moderada y actividad física intensa. El NAF se calcula a partir del *physical activity ratio* o relación de actividad física (PAR) multiplicado por la duración de la actividad realizada y dividida entre 24, siendo el resultado estratificado en tres niveles: leve, moderado o intenso. Los valores que toma PAR para las distintas actividades físicas realizadas, y la estratificación de los NAF se detallan en la Tabla 1.

Se definió efectividad como la pérdida de peso en términos absolutos y relativos desde día 1 al 42, estratificándose en <5%, 5-10% y >10% y se calculó la tasa de pérdida de peso kg/semana. La seguridad se cuantificó como la incidencia y la gravedad de efectos adversos.

**Tabla 1.** Valores de los PAR Y NAF

Actividad considerada	Factores correctores de actividad (PAR)
Dormir, estar acostado	1,0
Sentado y de pie, pintar, conducir, escribir a máquina, coser, planchar, cocinar, jugar a las cartas, tocar un instrumento musical	1,5
Caminar a un nivel de 4-5 km/h, mecánicos, electricistas, carpintería, limpieza de la casa, camarero, cuidado de niño, golf, navegación, ping-pong	2,5
Caminar a 5,6 ± 6,4 km/h, labores de jardinería, transportar cargas, ir en bicicleta, patinar, tenis, bailar	5
Caminar con una carga cuesta arriba, talar árboles, excavación manual e intensa, baloncesto, subir cuestas, fútbol	7
Categoría	Nivel de actividad física (NAF)
Sedentario o actividad física (AF) leve	1,40 ± 1,69
Activo o AF moderada	1,70 ± 1,99
AF intensa	2,00 ± 2,40

A partir de los valores que toma PAR en función de la actividad realizada, multiplicando por el tiempo empleado y dividiendo entre 24 se obtiene el valor de NAF, que se estratifica en los tres niveles indicados en la tabla.

**Tabla 2.** Cuestionario SMAQ adaptado

1. ¿Ha interrumpido el tratamiento en alguna ocasión?  
a) Sí b) NO
2. ¿Toma los sobres a la hora indicada? a) Sí b) NO
3. Si alguna vez se siente mal, ¿deja Ud. de tomar los sobres? a) Sí b) NO
4. ¿Ha sustituido algún sobre por su alimentación habitual? a) Sí b) NO
5. ¿Ha tenido algún olvido durante el fin de semana?  
a) Sí b) NO
6. ¿Ha tomado en alguna ocasión, durante estos 21 días otros alimentos no incluidos en la lista recomendada?  
a) Sí b) NO

	1	2	3	4	5	6
Adherente	No	Sí	No	Ninguna	No	<2
No adherente	Más de 2 respuestas distintas de la Adherencia					

Estos se clasificaron en función de su gravedad como leves, moderados, graves y mortales según la clasificación del Sistema Español de Farmacovigilancia (SEFV)<sup>18</sup>.

La adherencia se consideró una variable secundaria del estudio, evaluándose a través de un cuestionario SMAQ adaptado (Tabla 2) en el que se interrogaba al paciente sobre su rutina diaria durante el ciclo de tratamiento. El cuestionario, compuesto por 6 preguntas, calificaba al paciente como adherente al contestar a 5 ó 6 preguntas adecuadamente y como no adherente si fallaba dos o más respuestas.

Análisis estadístico: Se calculó la potencia estadística del estudio para detectar un diferencia mínima de 3 kg.

Las variables cuantitativas continuas paramétricas se representaron como media y desviación estándar IC 95%, las no paramétricas como mediana y amplitud intercuartílica, mientras que las variables cualitativas se expresaron en valor absoluto y porcentaje. Se realizaron pruebas estadísticas de T-Student, ANOVA, Wilcoxon, Chi cuadrado, utilizando el paquete estadístico SPSS versión 17.

## Resultados

Durante los 100 días de duración de estudio se reclutaron 44 pacientes (29 mujeres y 15 hombres) cuyas características principales se resumen en la Tabla 3; 5 de los cuales no completaron el seguimiento.

El 70% de los pacientes presentaron comorbilidades (Figura 1): las más prevalentes fueron la presencia de diabetes, prediabetes o resistencia a la insulina (16, 36%), hipertensión (14, 32%) y dislipemia (9, 20%); 2 pacientes presentaron patología psiquiátrica leve (1 ansiedad, 1 depresión; 5%).

La mediana de pérdida de peso del día 1 a 42 fue en diferencia absoluta de 7 kg (RIQ 9,5 a 5,3) y relativa de 6,7% (Figura 2), mostrando diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,0005$ ). La tasa de pérdida de peso kg/semana fue de 1,2 kg (RIC 1,6 a 0,9).

Desglosando por sexos, en las mujeres la media fue de 7,2 kg (IC95% 8,4; 6) y 6,75%, mientras que en los hombres 8,9 kg (IC95% 12,2; 5,6) y 6,60% respectivamente. Las diferencias entre sexos no resultaron significativas ( $p = 0,3004$ ).

En función de los grados de obesidad los resultados fueron: grado I-II ( $n = 15$ ) 6,5 kg (IC95% 8 a 4,9), 6,6%

**Tabla 3.** Características de la población

Características	Mujeres (n = 29)	Hombres (n = 15)	Total (n = 44)
Edad (años)	42 (IC95% 39; 45)	42 (IC95% 39; 48)	42 (IC95% 40; 45)
Peso día 1 (kg)	108 (RIC 100; 111,6)	129,3 (IC95% 117,7; 140,8)	110,4 (RIC 102,8; 122,3)
Altura (m)	1,61 (IC95% 1,59; 1,63)	1,72 (IC95% 1,68; 1,75)	1,66 (IC95% 1,62; 1,67)
IMC día 1 (kg/m <sup>2</sup> )	41 (IC95% 40; 43)	44 (IC95% 39; 48)	41 (RIC 39; 44)
Obesidad grado I	3 (7%)	1 (2%)	4 (9%)
Obesidad grado II	9 (20%)	4 (9%)	13 (30%)
Obesidad grado III	15 (34%)	8 (18%)	23 (52%)
Obesidad grado IV	2 (5%)	2 (5%)	4 (9%)
<b>Número de ciclos</b>			
Primero	12 (27%)	8 (18%)	20 (45%)
Sucesivos ( $\geq 2$ ciclos)	17 (37%)	7 (16%)	24 (55%)
<b>Nivel de actividad física</b>			
Sedentario o actividad física (AF) leve	12 (27%)	7 (16%)	19 (43%)
Activo o AF moderada	11 (25%)	4 (9%)	15 (34%)
AF intensa	6 (17%)	4 (9%)	10 (22%)

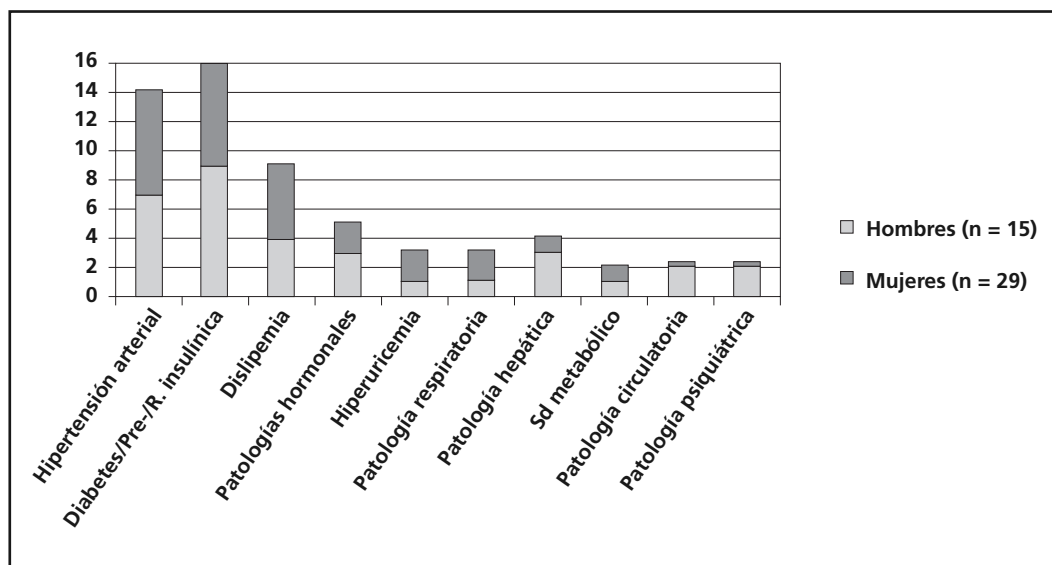


Figura 1. Comorbilidades de la población.

y grado III-IV (n = 26) 7,9 kg (RIC 9,7 a 6,3), 6,7%, sin alcanzarse diferencias estadísticamente significativas ( $p = 0,1406$ ) entre ambos grupos.

Según los ciclos realizados, la mediana de pérdida de peso en primeros ciclos fue de 9,2 kg (RIQ 11,4 a 7,2) y 8,3%; en sucesivos 5,7 kg (IC95% 6,9 a 4,5) y 5,3% (Figura 2), obteniéndose diferencias significativas ( $p = 0,0001$ ).

Por lo que respecta a la seguridad del tratamiento, el 33% de los pacientes refirieron efectos adversos al tratamiento. Todos fueron leves (37% estreñimiento, 16% mareos, 12% ansiedad, 5% cefaleas, 2% gases y 2% dolor epigástrico). Todos ellos fueron comentados en la consulta con el paciente y paliados en la medida de lo posible a través del consejo farmacoterapéutico.

En cuanto a la adherencia, el 83,72% de los pacientes fueron adherentes según el cuestionario SMAQ adaptado: en 1<sup>er</sup> ciclo un 73,68% y 91,66% en sucesivos. La relación entre el número de ciclos y la adherencia, no alcanzó diferencias significativas ( $p = 0,1127$ ).

En base a los datos publicados de reducción de peso<sup>12</sup>, para detectar una diferencia mínima de 3 kg en pacientes tratados con DMBC y un tamaño muestral de 39 individuos, la potencia del estudio fue de un 76%.

## Discusión

La evaluación de la efectividad de la intervención dietética mediante el empleo de DMBC en nuestro estudio, basada en la cuantificación de la pérdida de peso, fue de 7 kg desde el inicio del tratamiento hasta 42 días después, siendo la tasa de pérdida kg/semana ligeramente inferior a los resultados publicados por otros autores. Se mostraron diferencias estadísticamente significativas respecto del peso al inicio del estudio. Otros autores<sup>12,19</sup> observan pérdidas de peso entorno a 15 kg con esquemas de tratamiento similares, tanto en duración, composición como en población de estudio. Estas diferencias pueden deberse a seguimientos exhaustivos incluso con

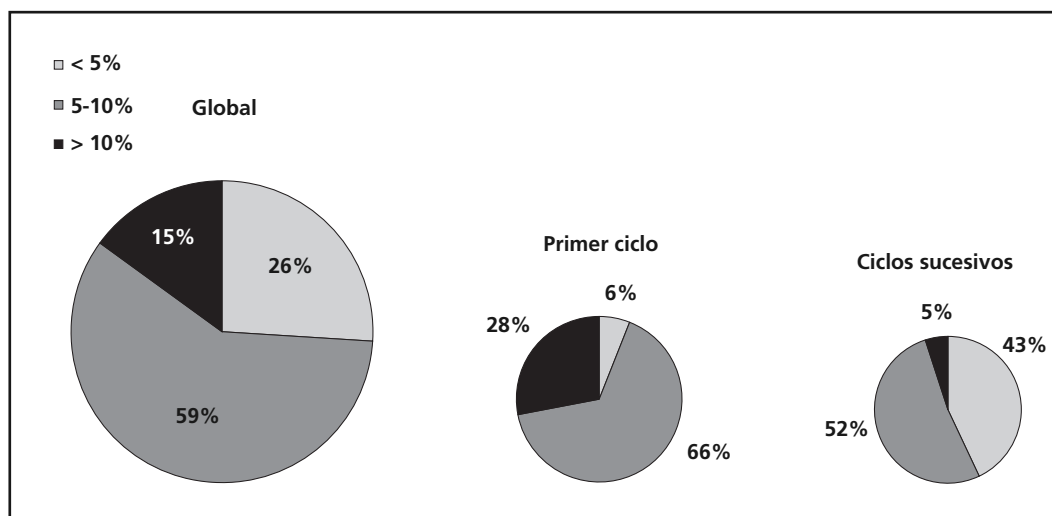


Figura 2. Estratificación pérdidas porcentuales de peso.

ingresos hospitalarios durante la primera semana de tratamiento, que podrían contribuir al firme compromiso del paciente en el cumplimiento.

Uno de los mayores problemas en los estudios de evaluación de la efectividad de las DMBC es que no son comparables entre sí, debido a la disparidad en composición nutricional y duración de estas terapias, e incluso las combinaciones o no con dietas hipocalóricas. Por ello, las disminuciones de peso tienen mayor variabilidad y se engloban desde 3,5 kg hasta 44,2 kg<sup>20</sup>.

El desglose entre sexos no mostró significación estadística en nuestra población, posiblemente influenciados por el pequeño tamaño muestral, con menor porcentaje de hombres. Otros autores<sup>12,19</sup> manifiestan pérdidas de peso diferentes entre sexos (en mujeres 10-14 kg y en hombres 15-18 kg)<sup>20</sup>. Algunos grupos continúan con el análisis de la composición corporal y la sensibilidad a la insulina como posibles parámetros subyacentes a las diferencias entre géneros.

Tampoco se encontraron diferencias de reducción de peso entre los diferentes grados de obesidad. Según otros autores<sup>21</sup> sí se esperan reducciones de peso según la dieta establecida entre 5 y 8% en pacientes con IMC <28 y hasta 8,6 y 12% para IMC  $\geq$  36.

Resulta muy significativa la mayor disminución de peso alcanzada en primeros ciclos con respecto a los sucesivos. Estos resultados coinciden con publicaciones previas, con diferentes duraciones de tratamiento, en las que se describen pérdidas de entorno a 19,1 kg y 9,4 kg respectivamente ( $p < 0,005$ )<sup>22</sup>.

Aunque el mantenimiento de la pérdida de peso no puede asegurarse en los ciclos sucesivos, se mantienen las DMBC en los pacientes que recuperan peso o que inicialmente no han alcanzado los objetivos, porque también se logran pérdidas substanciales comparadas con los tratamientos estándar.

Así pueden emplearse como parte de un seguimiento, potenciando el mantenimiento a largo plazo de la pérdida de peso inicial<sup>22</sup>.

Por lo que respecta a los efectos adversos, podemos justificar su baja incidencia y escasa relevancia clínica, debida a la seguridad de los mismos y también al consejo farmacéutico proporcionado en la entrevista clínica.

En cuanto a la adherencia, el 73% de los pacientes fueron adherentes en los primeros ciclos mientras que el 91% lo fueron en los sucesivos. Se ha demostrado que los pacientes que reinician DMBC presentan dificultades en la adherencia, dejando de respetar el esquema de tratamiento antes que en primeros ciclos y con menor duración de los mismos. Esto resulta en inferiores pérdidas de peso, tal y como se recoge en nuestros resultados, salvando las diferencias respecto a las duraciones de tratamiento y a la diferente unidad de medida de la adherencia entre los diferentes estudios<sup>22</sup>. Así pues podemos sospechar del posible falseamiento de los resultados del cuestionario SMAQ adaptado, proba-

blemente por falta de sinceridad en las respuestas del paciente.

En general, los pacientes que se adhieren mejor y durante más tiempo al tratamiento, son aquellos que siguen revisiones con entrevistas personales, terapia de grupo o que se incorporan a una pauta de ejercicio, obteniendo mejores resultados a largo plazo<sup>23</sup>.

También factores relacionados con la percepción de la salud, las relaciones sociales, factores socioeconómicos y problemas psicosociales relacionados con la obesidad pueden contribuir a un no cumplimiento del tratamiento<sup>24</sup>, es por ello por lo que la financiación a través del Sistema Nacional de Salud fomenta la equidad en las opciones de tratamiento disponibles, así como el seguimiento por parte de un equipo multidisciplinar con visión integral del paciente.

Este estudio presenta limitaciones relacionadas con el tipo de estudio observacional, como el tamaño muestral y las diferentes proporciones de pacientes distribuidas entre los grupos.

El análisis inicial de los resultados crea la necesidad de implementar nuevas medidas de seguimiento, consensuadas a través de la Comisión de Obesidad, a fin de mejorar los resultados obtenidos en la práctica clínica diaria. Estas nuevas estrategias de atención farmacéutica al paciente obeso podrían basarse en: la promoción de la relación farmacéutico-paciente, informando sobre enfermedad y tratamiento, con apoyo de información escrita, haciendo al paciente partícipe de cada intervención; y realizando formación en técnicas de autocontrol, refuerzo conductual y/o autoresponsabilización, fijando metas periódicas e incentivando al paciente una vez alcanzadas dichas metas, a fin de mejorar la satisfacción del buen cumplidor<sup>25</sup>. A través de la elaboración de una serie de criterios que permitan identificar a los individuos no adherentes al tratamiento, podría estratificarse la población de partida, a fin de personalizar la atención multidisciplinar requerida por cada paciente para el correcto seguimiento del tratamiento.

Más estudios con períodos de seguimiento más largos, análisis de los componentes bioquímicos así como de evaluación del impacto de nuevas medidas de seguimiento en la práctica clínica, serán necesarios para establecer la seguridad y la efectividad de este tipo de dietas en un contexto de atención multidisciplinar, necesarias en el tratamiento de una enfermedad de tan alta prevalencia como la obesidad.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no presentar conflictos de intereses.

## Abreviaturas

IMC: índice masa corporal; OMS: organización mundial de la salud; DMBC: dietas de muy bajo contenido calórico; SCOOP: Scientific Co-operation on Questions

Relating to Food; FESNAD: Federación Española de Sociedades de Nutrición Alimentación y Dietética; SEEDO: Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad; NAOS: Estrategia para la Nutrición, Actividad Física y Prevención de la Obesidad; UFPE: Unidad de Atención Farmacéutica a Pacientes Externos; NAF: niveles de actividad física del paciente; FAO: Food and Agriculture Organization; PAR: physical activity ratio o relación de actividad física; SEFV: Sistema Español de Farmacovigilancia; DBC: dietas de bajo contenido calórico; NHLBI: National Heart, Lung and Blood Institute.

## Bibliografía

- Cummings JH, Roberfroid MB, Andersson H, Bart C, Ferro-Luci A, Ghos Y, et al. A new look at dietary carbohydrate: chemistry, physiology and health. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2010; 64(3):334.
- Bray G, Bouchard C, James P. Definitions and proposed current classifications of obesity. In: *Handbook of Obesity*, pp. 31-40. New York: Marcel Dekker, 1998.
- WHO. Obesity. Preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation on obesity. Ginebra, 3-5 Junio 1998.
- Rubio MA, Salas-Salvadó J, Barbany M, Moreno B, Aranceta J, Bellido D, et al. Consenso SEEDO'2007 para la evaluación del sobrepeso y la obesidad y el establecimiento de criterios de intervención terapéutica. *Rev Esp Obes*. 2007; 5 (3): 135-175.
- Aranceta Bartrina J, Serra Majem L, Ribas Barba L, Foz Sala M, Moreno Esteban B, Pérez Rodrigo C, et al. Prevalencia de obesidad en España. *Med Clin. (Barc)* 2005;125(12):460-6.
- Gutiérrez Fuentes JA, Gómez Gerique JA, Gómez de la Cámara A, Rubio Herrera MA. Grupo DECRECE. "Decrece 1990-2010". *Med Clin Monogr. (Barc)* 205;125(12):460-6.
- Palou A, Serra F, Bonet ML, Picó C. Obesity: molecular bases of a multifactorial problem. *European Journal of Nutrition* 2000;39(4): 127-44.
- Rubio MA, Salas-Salvadó J, Barbany M, Moreno B. Consenso SEEDO'2000 para la evaluación del sobrepeso y la obesidad y el establecimiento de criterios de intervención terapéutica. *Rev Esp Obes*. 2007;5(3):135-75.
- Reports on tasks for scientific cooperation. Reports of experts participating in SCOOP Task 7.3. Collection of data on products intended for use in very-low-calorie-diets. Report. Brussels: European Commission; September 2002.
- Gargallo Fernández M, Quiles Izquierdo J, Basulto Maset J, Breton Lesmes I, Formiguera Sala J, Salas Salvadó, J. Recomendaciones nutricionales basadas en la evidencia para la prevención y el tratamiento del sobrepeso y la obesidad en adultos (Consenso FESNAD-SEEDO). La dieta en la prevención de la obesidad (II/III). *Nutr Hosp*. 2012; 27:3.
- Capstick F, Brooks BA, Bums CM, Zilkens R, Steinbeck KS, Yue DK. Very low calorie diet (VLCD): a useful alternative in the treatment of the obese. *Diabetes Res Clin Pract*. 1997;36(2):105-11.
- Rocha M, Bañuls C, Bellod L, Morillas C, Solá Izquierdo E, Jover Fernández A, et al. Efecto de una dieta de muy bajo contenido calórico sobre proteínas proinflamatorias y del sistema del complemento en pacientes obesos. *Rev Esp Obesidad*. 2010;8(3):116-23.
- Solá E, Morillas C, Garzón S, Royo R, Nuñez Tortajada A, Bautista Rentero D, et al. Factores de riesgo cardiovascular en pacientes con obesidad mórbida: influencia de la pérdida de peso. *Med Clin*. 2002;119(13):485-8.
- Anderson JW, Hamilton CC, Crown-Weber E, Riddlemoser M, Gustafson J. Safety and effectiveness of amultidisciplinary very-low-calorie diet program for selected obese individuals. *Journal of the American Dietetic Association* 1991;91(12):1582-3.
- Rubio MA, Moreno C. Dietas de muy bajo contenido calórico: adaptación a nuevas recomendaciones. *Revista Española de Obesidad* 2004;2:91-8.
- Wolf AM, Graham AC. Current estimates of the economic costs of obesity in the United States. *Obes Res*. 1996;6:97-106.
- Estudio prospectivo Delphi. Costes sociales y económicos de la obesidad y sus patologías asociadas 1999. Estudio prospectivo Delphi. Costes sociales y económicos de la obesidad y sus patologías asociadas. Madrid: Gabinete de estudios Bernard Krief, 1999.
- Comité Técnico del SEFV. Buenas Prácticas de Farmacovigilancia del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano 2000.
- Hernández A, Morillas C, Royo R, Solá E, Garzón S, Martínez ML. Evaluación de la malnutrición en pacientes obesos de ambos sexos tratados con dieta de muy bajo contenido calórico. *Rev Clin Esp*. 2004;204(8):410-4.
- Anderson JW, Konz EC, Frederich RC, Wood CL. Long-term weight-loss maintenance: a meta analysis of US studies. *Am J Clin Nutr*. 2001;74:579-84.
- Hemmingson E, Johansson K, Eriksson J, Sundstrom J, Neovius M, Marcus C. Weight loss and dropout during a commercial weight-loss program including a very-low-calorie diet, a low-calorie diet, or restricted normal food: observational cohort study. *Am J Clin Nutr*. 2012; 96:953-61.
- Kaplan GD, Miller KC, Anderson JW. Comparative weight loss in obese patients restarting a supplemented very-low-calorie diet. *Am J Clin Nutr* 1992;56:290S-1S.
- Wright G, Dawson B, Jalleh G, Law S. Impact of compliance on weight loss and health profile in a very low energy diet program. *Fam Physician* 2010;39:49-52.
- Gripeteg L, Karlsson J, Torgerson J, Lindroos AK. Predictors of Very-Low-Energy Diet Outcome in Obese Women and Men. *Obes Facts* 2010;3:159-65.
- Orueta R. Evidencias disponibles para favorecer y mejorar la Adherencia Terapéutica. *Rev Clin Med Fam* 2006;1(4):185-92.



## ORIGINALES

## Recomendaciones para la preparación de medicamentos estériles en las unidades de enfermería

Ana M.<sup>a</sup> Martín de Rosales Cabrera<sup>1,9</sup>, Carmen López Cabezas<sup>2,9</sup>, M.<sup>a</sup> Sagrario Pernía López<sup>3,9</sup>, Carmela Dávila Pousa<sup>4,9</sup>, M.<sup>a</sup> Nieves Vila Clérigues<sup>5,9</sup>, José María Alonso Herreros<sup>6,9</sup>, Pedro García Salom<sup>7</sup> y Ana Lozano Blázquez<sup>8,9</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Fundación Alcorcón. Madrid. <sup>2</sup>Servicio de Farmacia. Hospital Clínic. Barcelona. <sup>3</sup>Servicio de Farmacia. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. <sup>4</sup>Servicio de Farmacia. Complejo Hospitalario de Pontevedra. <sup>5</sup>Servicio de Farmacia. Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia. <sup>6</sup>Servicio de Farmacia. Hospital Reina Sofía. Murcia. <sup>7</sup>Servicio de Farmacia. Hospital Vega Baja. Orihuela. Alicante. <sup>8</sup>Servicio de Farmacia. Complejo Hospitalario de Cabueñes. Asturias. <sup>9</sup>Grupo de Trabajo de Farmacotecnia de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria.

### Resumen

**Objetivo:** Elaborar una guía de recomendaciones de preparación de medicamentos estériles en las unidades de enfermería, así como averiguar la situación actual de las condiciones de preparación en distintos hospitales españoles mediante una encuesta.

**Material y métodos:** Se llevó a cabo una revisión bibliográfica de las recomendaciones internacionales publicadas y se elaboró un check-list de criterios de calidad. Para conocer la situación actual en los hospitales españoles, se diseñó una encuesta on-line de 30 preguntas dirigida al personal de enfermería que se ha difundido a 500 centros hospitalarios. Las respuestas auto cumplimentadas en el periodo de estudio (Febrero-Junio 2012), se analizaron con la aplicación Survey monkey®.

**Resultados:** En base a la revisión, los autores consensuaron un listado de recomendaciones para la preparación segura de medicamentos estériles en unidades de enfermería, estructurado en 8 apartados. En cuanto a los resultados de la encuesta, respondieron un 8,4% de los centros, mostrando gran variabilidad en los requerimientos de calidad para la preparación de estériles en las plantas. Es destacable la ausencia de zonas designadas para la preparación en las unidades, la falta de protocolos sobre cuáles son los preparados estériles que pueden o no prepararse en planta y la carencia de normas en indumentaria y comportamiento para asegurar la asepsia.

**Conclusiones:** Se constata la ausencia de estándares de práctica reconocidos que se apliquen de forma general en la preparación de medicamentos estériles en planta, así como una gran variabilidad en la práctica diaria. La aplicación de recomendaciones contrastadas de calidad y seguridad para la preparación de medicamentos estériles en las unidades de enfermería, puede contribuir a asegurar la asepsia de las preparaciones y disminuir los errores de medicación en planta.

### Recommendations for the safety preparation of sterile medicines in medical wards

#### Abstract

**Objective:** To develop a recommendations guide about the preparation of sterile medicines in medical wards, and to figure out the current situation of different Spanish hospitals, regarding the preparation of sterile medicines outside the pharmacy.

**Methods:** The authors reviewed the available international guidelines in order to summarize the main quality recommendations. To know about the current situation in Spanish hospitals, a 30 questions survey was designed and spread to 500 different hospitals. Answers were analysed with Survey monkey® platform in the period February-July 2012.

**Results:** Based on the literature review, the authors agreed a recommendations list for the safe preparation of sterile medicines in medical wards, which was structured in 8 sections. Regarding the survey results, 8.4% of the hospitals answered, showing a great variability among centres in the quality requirements for sterile compounding outside the pharmacy. It should be pointed out the lack of assigned areas for drug preparation in wards, the lack of protocols to discern which kind of medicines can be compounded in wards as well as the poor recommendations about garment and aseptic technique.

**Conclusions:** The authors confirm the absence of qualified practice standards to be applied in the preparation of sterile medicines in medical wards, as well as the great variability of diary practice. The implementation of quality and safety recommendations in the preparation of sterile medicines in medical wards may contribute to improve patient safety.

#### PALABRAS CLAVE

Preparación de medicamentos; Unidades de hospitalización; Farmacia hospitalaria; Reconstitución; Medicamentos parenterales; Calidad; Seguridad en el paciente

#### KEYWORDS

Medicines compounding; Medical wards; Hospital pharmacy; Reconstitution; Sterile medicines; Quality; Patient safety

Farm Hosp. 2014;38(1):57-64

Farm Hosp. 2014;38(1):57-64

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ammartin@fhacorcon.es (Ana M.<sup>a</sup> Martín de Rosales Cabrera).



## Introducción y objetivos

La preparación de medicamentos en los centros sanitarios incluye todas aquellas operaciones necesarias para adaptarlos para su administración al paciente, tales como la individualización de la dosis, la reconstitución, dilución, identificación y acondicionamiento final. Esta preparación debe realizarse siguiendo los criterios de calidad y seguridad necesarios para que el producto final permita alcanzar el objetivo terapéutico, adaptándose a las necesidades del paciente sin causarle daños.

Los medicamentos estériles inyectables poseen un mayor potencial de riesgo para el paciente, siendo el tipo de medicamento más frecuentemente implicado en los errores de medicación. El ISMP (Instituto para el Uso seguro de los Medicamentos) y otras sociedades expertas en seguridad han comunicado que el 54% de los potenciales eventos adversos y el 56% de los errores de medicación están relacionados con los medicamentos inyectables. Ello es debido a la complejidad que puede conllevar su preparación, así como al potencial riesgo de contaminación microbiológica<sup>1</sup>.

Distintos autores han reportado que el riesgo para los pacientes es mayor cuando los medicamentos parenterales son preparados en las unidades clínicas<sup>2-4</sup>. Por este motivo, numerosos documentos de consenso y guías de calidad en el ámbito sanitario en Europa y a nivel internacional, recomiendan desde hace años que la preparación de los medicamentos estériles parenterales se realice siempre de forma centralizada en el servicio de farmacia y se entreguen listos para administrar<sup>5,6</sup>. Sin embargo, pese a las recomendaciones, en el ámbito europeo la preparación de medicamentos sigue realizándose en la mayoría de los casos por el personal de enfermería en las unidades y plantas de hospitalización<sup>7,8</sup>.

En el año 2011, los representantes de los Estados parte en el Convenio sobre la elaboración de una Farmacopea Europea del Consejo de Europa adoptan la Resolución CM/ResAP (2011)<sup>9</sup>, con el objetivo de mejorar y armonizar la preparación de medicamentos en los servicios de farmacia hospitalaria europeos. En su capítulo 9, la Resolución indica que, de forma general, la reconstitución y preparación de medicamentos estériles debe realizarse en los servicios de farmacia para poder asegurar el adecuado cumplimiento de los criterios de calidad y seguridad. Salvo situaciones de urgencia, únicamente se autorizará la preparación fuera de las zonas estériles de los preparados calificados de *bajo riesgo*, que fundamentalmente incluyen transferencias simples de un volumen de un dispositivo a otro mediante sistemas cerrados; es decir, reconstitución de viales y transferencia de un medicamento al suero o diluyente compatible para su dilución previa a la administración.

Las guías de buenas prácticas internacionales<sup>10,11</sup> indican que la preparación de medicamentos estériles en los servicios de farmacia se debe realizar en cabinas de flujo

laminar dentro de zonas limpias controladas cumpliendo criterios de higiene, indumentaria del personal, y con los controles de calidad y microbiológicos previamente definidos. Sin embargo, no hay referencias ni estándares de calidad reconocidos que se apliquen a las preparaciones estériles en plantas o unidades de enfermería. Puesto que la citada resolución europea insiste en la responsabilidad de los Servicios de Farmacia sobre la preparación de los medicamentos en el hospital, incluyendo aquellos que se preparan en otras unidades y servicios, el grupo de trabajo de Farmacotecnia de la SEFH (Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria) se propuso elaborar una guía de recomendaciones de preparación de medicamentos estériles de bajo riesgo en las unidades de enfermería para asegurar la calidad y seguridad en el paciente, a partir de una revisión bibliográfica de las recomendaciones internacionales publicadas; así como averiguar la situación actual de las condiciones de preparación en distintos hospitales españoles mediante una encuesta.

## MÉTODO

### Revisión bibliográfica

Los autores llevaron a cabo una revisión bibliográfica de las recomendaciones publicadas acerca de la preparación de medicamentos estériles previa a la administración al paciente. Se revisaron las publicaciones de organismos internacionales como la farmacopea americana y su capítulo USP 797 de preparaciones estériles<sup>11</sup>, las guías PICs de buenas prácticas de preparación de medicamentos en establecimientos sanitarios<sup>10</sup>, el borrador del documento *Guía de reconstitución de medicamentos en establecimientos sanitarios*<sup>12</sup> perteneciente al grupo de trabajo de la asociación europea de farmacéuticos de hospital (EAHP) y el grupo Director Europeo de Calidad de Medicamentos (EDQM). El centro de control de enfermedades CDC también publicó en 2011 una serie de recomendaciones para la promoción de las prácticas seguras en el manejo de inyectables con el objetivo de mejorar la seguridad y prevenir la transmisión de patógenos y otras enfermedades infecciosas<sup>13</sup>. Además se llevó a cabo la búsqueda en bases de datos bibliográficas (Pubmed) de los artículos más relevantes y recientes que trataran este tema<sup>14-17</sup>.

### Encuesta sobre la situación actual de preparación de medicamentos estériles en los hospitales

En base a esta revisión, se elaboró un check-list de criterios de calidad con los siguientes apartados:

- La protocolización de la elaboración de estériles en el hospital.
- Zonas delimitadas de preparación.
- Formación del personal en técnica aséptica.

<p><b>1. Datos del hospital encuestado</b></p>	
<p>Hospital: _____            Ciudad: _____            N.º camas: _____            Servicio o unidad: _____            Profesión: _____            Fecha: _____</p>	
<p><b>2. Tipo de hospital</b></p>	
<p><input type="checkbox"/> Público  <input type="checkbox"/> Privado</p>	
<p><b>3. ¿Existe en el Hospital una zona de preparación estériles centralizada con cabinas de flujo laminar horizontal y/o vertical para la preparación de medicamentos parenterales?</b></p>	
<p><input type="checkbox"/> Sí  <input type="checkbox"/> No</p>	
<p><b>4. Indicar que preparados se hacen en las cabinas estériles de Farmacia.</b></p>	
<p><input type="checkbox"/> Indicar que preparados se hacen en las cabinas estériles de Farmacia citostáticos  <input type="checkbox"/> Nutriciones parenterales  <input type="checkbox"/> Colirios e inyecciones de oftalmología  <input type="checkbox"/> Mezclas analgésicas epidurales e iv  <input type="checkbox"/> Soluciones estériles a partir de principio activo en polvo no estéril</p>	
<p><b>5. ¿Existe un protocolo de que mezclas se pueden preparar en la planta o unidad y cuales se tienen que preparar en la zona de cabinas en la Farmacia?</b></p>	
<p><input type="checkbox"/> Sí  <input type="checkbox"/> No</p>	
<p><b>6. La preparación de los medicamentos parenterales en la unidad o planta ¿se hace en una zona diferenciada o designada dentro del control como "zona de preparación de medicamentos inyectables"?</b></p>	
<p><input type="checkbox"/> Sí  <input type="checkbox"/> No</p>	
<p><b>7. Si existe esta zona de preparación en la unidad o planta ¿está separada o aislada de la zona de atención de pacientes, ¿está alejada de corrientes de aire, cocina o zona de comidas?</b></p>	
<p><input type="checkbox"/> Sí  <input type="checkbox"/> No</p>	
<p><b>8. La zona donde se preparan los medicamentos en la planta o unidad ¿esta protocolizada la desinfección y limpieza de las superficies de trabajo diariamente?</b></p>	
<p><input type="checkbox"/> Sí  <input type="checkbox"/> No</p>	
<p><b>9. En esta zona de preparación de mezclas en la unidad o planta ¿se evita la presencia de restos de sangre, agujas, material contaminante, comida?</b></p>	
<p><input type="checkbox"/> Sí  <input type="checkbox"/> No</p>	
<p><b>10. El personal de enfermería de la unidad ¿está formado y entrenado en cómo preparar adecuadamente los medicamentos estériles?</b></p>	
<p><input type="checkbox"/> Sí  <input type="checkbox"/> No</p>	
	<p><b>11. ¿Hay en su centro implementado un programa de formación de lavado e higiene de manos en todas las unidades que preparan medicamentos parenterales?</b></p>
	<p><input type="checkbox"/> Sí  <input type="checkbox"/> No</p>
	<p><b>12. ¿Es obligatorio el uso de guantes siempre que se preparan los inyectables y preparados estériles en su planta o unidad?</b></p>
	<p><input type="checkbox"/> Sí  <input type="checkbox"/> No</p>
	<p><b>13. En el caso de no usar guantes ¿Está protocolizado el uso de soluciones hidroalcohólicas entre manipulaciones para reducir la posible contaminación microbiana?</b></p>
	<p><input type="checkbox"/> Sí  <input type="checkbox"/> No</p>
	<p><b>14. ¿Está protocolizado que si el personal tiene alguna infección activa respiratoria, herpes labiales, conjuntivitis no debe preparar medicación inyectable?</b></p>
	<p><b>SÍ</b>  <b>NO</b></p>
	<p><b>15. ¿Está protocolizado evitar el uso de maquillaje, que las uñas deben estar bien cortadas y limpias y que no se permite el uso de uñas postizas?</b></p>
	<p><input type="checkbox"/> Sí  <input type="checkbox"/> No</p>
	<p><b>16. ¿Está protocolizado que el personal elaborador debe retirarse las pulseras, relojes, anillos, pendientes en la elaboración de estos preparados (posible fuente de contaminación)?</b></p>
	<p><input type="checkbox"/> Sí  <input type="checkbox"/> No</p>
	<p><b>17. ¿Es obligatorio el uso de mascarilla, gorro, durante la preparación de los medicamentos estériles?</b></p>
	<p><input type="checkbox"/> Sí  <input type="checkbox"/> No</p>
	<p><b>18. Cuando se preparan los medicamentos estériles en planta (reconstitución del vial, dilución en suero) ¿se administran siempre inmediatamente al paciente en menos de 1-2 horas desde la preparación?</b></p>
	<p><input type="checkbox"/> Sí  <input type="checkbox"/> No</p>
	<p><b>19. ¿Se guardan alguna vez las ampollas para aprovechar otras dosis para otras elaboraciones?</b></p>
	<p><input type="checkbox"/> Sí  <input type="checkbox"/> No</p>
	<p><b>20. ¿En su hospital el turno de enfermería anterior prepara la medicación parenteral que hay que administrar a los pacientes por la mañana por lo que pueden pasar hasta 6 - 12 horas desde su elaboración hasta la administración?</b></p>
	<p><input type="checkbox"/> Sí  <input type="checkbox"/> No</p>
	<p><b>21. ¿Se utilizan la mayoría de viales y otros preparados parenterales como monodosis para uso exclusivo de un paciente y de un solo uso que se desechará el sobrante tras la administración?</b></p>
	<p><input type="checkbox"/> Sí  <input type="checkbox"/> No</p>

Figura 1. Encuesta on-line de la situación de la preparación de medicamentos estériles en las unidades de enfermería.

(Continúa)

22. ¿Se utilizan en su planta o unidad preparados multidosis como viales de insulina, plumas de insulina, hormonas, interferones?

Sí  
 No

23. En caso positivo ¿se utilizan los viales para varios pacientes ejemplos viales de insulina rápida en la planta 1 vial para varios pacientes, bolsa de suero para limpiar vías?

Sí  
 No

24. LAS PLUMAS DE INSULINA ¿se entregan al paciente para su uso unipersonal hasta que se finalice o se vaya de alta o se utilizan para varios pacientes?

Uso para un solo paciente unipersonal  
 Uso para múltiples pacientes de la unidad cambiando la aguja

25. ¿Siempre Se limpia la superficie de inyección previa a la primera inserción de la aguja con alcohol 70 ° o clorhexidina alcohólica y antes de volver a utilizar el vial de nuevo?

Siempre  
 A veces  
 Nunca

26. Situaciones en los viales multidosis ¿se deja una aguja insertada en el vial para la dosificación con diferentes jeringas para múltiples pacientes o para múltiples dosis en un mismo paciente?

Sí  
 No

27. En alguna ocasión ¿se añade con una jeringa directamente la medicación en la bolsa de suero que tiene colgada el paciente?

Sí  
 No

28. ¿Está protocolizado que antes de cada administración se debe comprobar que el medicamento está en buenas condiciones para su utilización, ausencia de partículas, color, que no se haya comprometido la esterilidad del preparado?

Sí  
 No

29. PARA UNIDADES DE CUIDADOS INTENSIVOS, ANESTESIA. En el caso del Propofol en vial ¿se desecha el vial abierto a las 6 h desde primera apertura y un máximo de 12 horas incluida la administración por el riesgo alto de contaminación existente?

Sí  
 No

30. UNIDADES DE RAYOS. En el caso de utilizar un mismo envase multidosis en varios pacientes ¿se utilizan equipos de infusión (uno por paciente) con válvula anti-reflujo para evitar la contaminación del medicamento? (Ej.: contrastes yodados etc.).

Siempre  
 A veces  
 Nunca

31. ¿Se aditiva las bolsas de Nutrición parenteral central o periférica con electrolitos, insulina, vitaminas, ... en la planta o unidad ?

Siempre  
 A veces  
 Nunca

32. EN UNIDADES DE PEDIATRIA Y NEONATOS ¿los viales de antibióticos y otros medicamentos se utilizan como multidosis para varios pacientes o solo un vial por paciente?

Multidosis varios pacientes  
 Monodosis un solo paciente

Figura 1. Encuesta on-line de la situación de la preparación de medicamentos estériles en las unidades de enfermería.

- Uso de viales monodosis y multidosis.
- Tiempo de validez y conservación de los preparados estériles en planta.

Para conocer la situación actual acerca de la preparación de medicamentos estériles en planta de los hospitales españoles, se diseñó una encuesta on-line de 30 preguntas dirigida al personal de enfermería que se ha difundido a través de la lista de correo @listasefh a más de 500 centros hospitalarios (Figura 1). El periodo de estudio programado fue de 6 meses (Febrero-Junio 2012). Las respuestas auto cumplimentadas en este período se analizaron con la aplicación Survey monkey®, programa on-line de gestión de encuestas al que accedieron los participantes de forma individual para contestar cada pregunta con una única respuesta.

## Resultados

Se recibieron 91 respuestas de 42 centros hospitalarios diferentes (Figura 2). El 51,6% de las respuestas se reali-

zaron por DUE de las unidades del hospital, 15% por supervisores de enfermería y un 25,3% por farmacéuti-

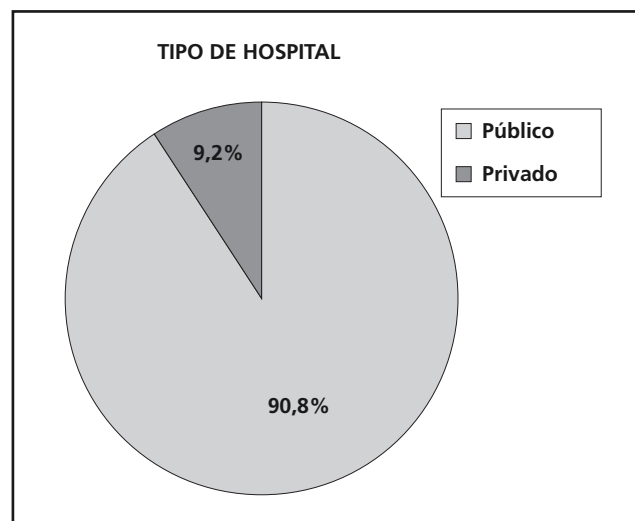


Figura 2. Tipo de hospital encuestado.

cos de hospital relatando la situación de sus centros. El porcentaje de respuesta de la encuesta es de un 8,4%.

Los servicios a los que pertenecían: 25,3% de unidades médicas, 25,3% del servicio de farmacia hospitalaria, 23% de unidades de cirugía-trauma, 10% de oncología-hematología, 6% de la UCI y 4% de pediatría-neonatos.

### Protocolización de la elaboración de estériles en el hospital

El 62% afirma que en su centro no hay un protocolo que diferencie los preparados que deben prepararse en cabina de los que pueden prepararse en planta.

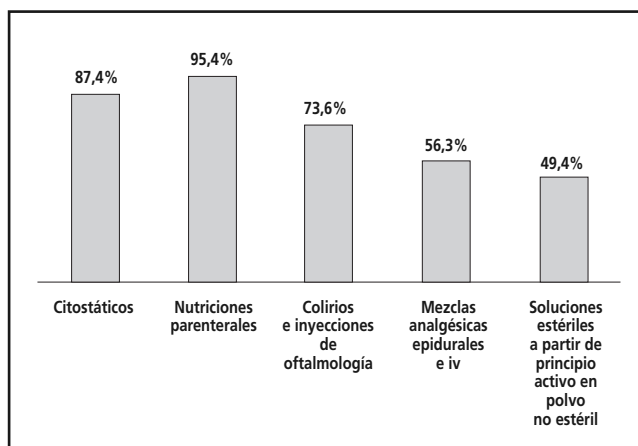
### Zonas delimitadas de preparación

El 96,7% de los hospitales tienen zona estéril de preparación centralizada en el servicio de farmacia en la que se elaboran nutriciones parenterales (NP), citostáticos, preparados oftalmológicos, soluciones epidurales y preparaciones estériles a partir de productos no estériles (Figura 3).

Solo el 63% de las plantas tienen una zona diferenciada de preparación separada de los pacientes y aislada de corrientes o zonas de paso.

### Formación del personal en técnica aséptica

La desinfección diaria en las superficies se cumple en un 74,4% y el 85,7% del personal afirma estar formado en la preparación. Un 95,4% de los encuestados asegura que en su centro existe una política de higiene de manos, pero es destacable que en la preparación de medicación estéril solo el 53,4% utiliza siempre guantes. Solo el 22,1% de los encuestados tiene protocolizado no preparar medicación estéril si presentan una infección activa, no está restringido maquillaje en un 65,7% y no utilizan mascarilla ni gorro en un 72%.



**Figura 3.** Tipo de preparaciones estériles realizadas en las unidades centralizadas de los servicios de Farmacia.

### Tiempo de validez y conservación de los preparados estériles en planta

91,5% realizan la reconstitución y dilución en menos de 1-2 horas hasta la administración, requisito necesario para asegurar la calidad de los medicamentos más inestables.

### Uso de viales monodosis y multidosis

En la mayoría de los centros, los viales se utilizan como monodosis por paciente (89,4%), pero un 39% confirma guardar ocasionalmente restos de ampollas para utilizar posteriormente (práctica contraindicada, ya que se trata de sistemas abiertos). Los viales de insulina se utilizan como multidosis para varios pacientes de la misma planta en un 76% de los encuestados, pero las plumas de insulina son individuales por paciente (93,9%). Solo el 57,6% de los encuestados asegura limpiar con alcohol en la zona de inserción de la aguja antes de la preparación y administración, mientras que el 7% reconoce que nunca lo realiza. A pesar de estar contraindicado, un 14,3% deja una aguja insertada en el vial para la dosificación con diferentes jeringas para múltiples pacientes o para múltiples dosis en un mismo paciente. En pediatría-neonatos, 43% utilizan un vial para dosificar varios pacientes. En cuanto a la adición de electrolitos y vitaminas a la NP, un 76,4% de los encuestados siempre lo realiza en cabina, aunque se adiciona en planta en un 6,9% de los encuestados.

Finalmente, en base a las publicaciones revisadas, se ha consensuado por los miembros del grupo de trabajo, un listado de recomendaciones técnicas para la preparación de medicamentos estériles en planta y unidades de enfermería. Las recomendaciones (Tabla 1) se dividen en 8 puntos clave:

1. Técnica aséptica durante la reconstitución.
2. Medida de los volúmenes para la preparación y dosificación.
3. Zona de preparación.
4. Identificación y Etiquetado.
5. Higiene y desinfección.
6. Preparación y tiempo hasta administración: Uso inmediato.
7. Envases multidosis en las preparaciones estériles en las unidades de enfermería.
8. Estabilidad de la preparación parenteral (vial reconstituido, medicamento diluido).

### Discusión

Aunque la muestra es pequeña, los resultados de la encuesta de situación muestran gran variabilidad en los requerimientos de calidad para la preparación de estériles en las plantas. Es destacable la ausencia de zonas desig-

**Tabla 1.** Recomendaciones para la preparación de medicamentos estériles en las unidades de enfermería**1. Técnica aséptica y de no contacto durante la reconstitución**

En todo momento hay que asegurar una destreza técnica de preparación de estériles para asegurar la técnica aséptica.

- Previo a la apertura de las ampollas y a la utilización de los viales se debe asegurar su limpieza y ausencia de partículas en la superficie.
- Es necesario limpiar las ampollas y la superficie elastomérica de los viales con una gasa impregnada en alcohol 70°. La limpieza debe hacerse en una sola dirección para asegurar la eliminación de partículas. Antes de la apertura o inyección del vial, el alcohol debe haberse evaporado.
- Nunca tocar durante la preparación las zonas de alto riesgo de contaminación: el extremo final de las agujas, el cono de las jeringas, los cuellos de las ampollas y la zona elastomérica del vial tras su desinfección.
- En la eliminación del aire de las jeringas, tapar la aguja con su tapón o cobertura, de modo que se minimice la exposición de la misma al ambiente, previo a la inyección.
- Una vez realizada la administración, deseche las agujas y jeringas convenientemente en los contenedores de seguridad.
- Si durante la preparación por accidente se ha producido un contacto que haya podido contaminar la aguja, jeringa o vial, desechar el medicamento y volver a empezar una nueva preparación.

**2. Medida de los volúmenes para la preparación y dosificación**

- Para realizar la medida exacta de los volúmenes de solución de reconstitución y de la solución inyectable a dosificar en el paciente, siempre se utilizará la jeringa con el volumen más próximo al volumen necesario, para asegurar una mayor precisión en la medida.
- Se deberá comprobar el volumen cargado en la jeringa una vez eliminado el aire por completo.
- Las medidas de volumen que incluyan decimales deberán realizarse con las jeringas que provean una escala de medida adecuada; como por ejemplo, fracciones de 0,5 mL o 0,01 mL.
- En el caso poblaciones pediátricas o de volúmenes inferiores a 0,1 mL, se debe asegurar que el volumen cargado incluye el purgado del cono final de la jeringa y de la aguja de inyección.

**3. Zona de preparación**

La elaboración de preparados en ambientes no estériles debe realizarse en "zonas diferenciadas de preparación de medicamentos" que deben estar presentes en las plantas y en las unidades donde se preparen medicamentos. Estas áreas deben reunir las siguientes características:

- Deben estar alejadas de corrientes de aire permanentes, ventanas y puertas abiertas o mal aisladas, zonas de obras, cocinas y almacén de comidas, zona de muestras de sangre y otros fluidos, separadas de las zonas de atención y movimiento de pacientes.
- Debe asegurarse la limpieza y desinfección diarias de las superficies de trabajo y el suelo.

- Debe evitarse la presencia de papel, cartón, madera y otros materiales que desprenden partículas cerca de las superficies de preparación.
- Debe asegurarse la ausencia de posible material contaminante en la superficie de preparación, como material contaminado de los pacientes, productos caducados, material de desecho, etc. Las jeringas y agujas utilizadas deben desecharse en los contenedores de seguridad apropiados una vez utilizados para evitar contaminaciones o errores por la reutilización.
- Los equipos de trasvase, jeringas y agujas estériles de un solo uso sin abrir deben almacenarse en la zona de preparación, de forma que se asegure su calidad óptima.

**4. Identificación y Etiquetado.**

Las preparaciones deben estar correctamente identificadas y han de ser etiquetadas por el personal que las elabora.

- Solo aquellas inyecciones en bolo que van a ser administradas inmediatamente después de ser preparadas están exentas de ser etiquetadas.
- Bajo ninguna circunstancia una persona puede tener al mismo tiempo en la mano varias jeringas o preparaciones sin identificar.
- El etiquetado de los medicamentos estériles preparados en las unidades de enfermería debe contener la siguiente información:
  - Nombre del medicamento.
  - Dosis expresada como cantidad total del principio activo y concentración de la solución.
  - Vía de administración.
  - Velocidad y duración de la administración, cuando proceda.
  - Volumen final, cuando proceda.
  - Fecha y hora de preparación.
  - Fecha límite de utilización o caducidad.
  - Nombre o iniciales que permitan identificar el personal que lo prepara.
- Además se debe identificar cada preparado con la etiqueta identificativa del paciente que indique su nombre completo, número de historia, cama y ubicación.

**5. Higiene y desinfección**

La manipulación durante la preparación es una de las fuentes de contaminación más críticas. El personal debe estar formado y entrenado para mantener la máxima asepsia durante la preparación, teniendo en cuenta las siguientes consideraciones:

- Se debe implementar un programa de higiene de manos obligatorio para todas las unidades y personal sanitario que esté implicado en la elaboración y manipulación de preparados estériles.
- Se deben utilizar soluciones hidroalcohólicas para la higiene de manos entre manipulaciones y entre cada cambio de guantes para reducir la posible contaminación microbiana.
- Se recomienda el uso de guantes ausentes de polvo, previa higiene de manos, siempre que se manipulen preparados estériles, durante su elaboración y administración.

(Continúa)

**Tabla 1.** Recomendaciones para la preparación de medicamentos estériles en las unidades de enfermería

- Se debe evitar la exposición a los preparados estériles cuando el personal tenga alguna infección activa (por ejemplo, infecciones respiratorias, herpes labiales, conjuntivitis, etc). Se deben utilizar medidas de protección adicionales (mascarilla, guantes, gafas) para el personal manipulador, y en caso de infecciones graves, evitar la manipulación de estériles por el personal infectado.
- 6. Preparación y tiempo hasta administración:**  
**Uso inmediato**
- El tiempo transcurrido desde la preparación hasta la administración del medicamento es un factor crítico de cara a la contaminación microbiológica de un medicamento, especialmente cuando se prepara fuera de las cabinas estériles. Por este motivo, las preparaciones estériles realizadas en planta deben ser de uso inmediato, es decir, deben administrarse como máximo en 1-2 horas desde su preparación y en todo ese tiempo se debe asegurar su correcta conservación.
- Las ampollas una vez abiertas dejan el preparado expuesto al ambiente, por lo que se puede contaminar fácilmente. Por ello, se deben abrir inmediatamente antes de la preparación de la mezcla (justo antes de cargar la dosis en la jeringa) y se debe desechar siempre el sobrante tras la elaboración.
  - Se recomienda el uso de preparados parenterales monodosis para uso exclusivo de un único paciente. El sobrante se desechará tras la elaboración y administración al paciente.
- 7. Envases multidosis en las preparaciones estériles en las unidades de enfermería**
- Solo las preparaciones comerciales con conservantes pueden ser calificadas como multidosis (ej: insulinas u otras hormonas inyectables en vial o en pluma). Estas preparaciones aseguran una estabilidad microbiológica de mayor duración. Pueden utilizarse hasta un máximo de 28 días, siempre siguiendo las indicaciones de conservación que establece la ficha técnica. En los viales multidosis se debe limpiar siempre la superficie de inyección antes de la inserción de la aguja con alcohol 70° y una gasa, y asegurar la limpieza y ausencia de partículas en la superficie antes de volver a utilizar el vial de nuevo.
  - La utilización multidosis exige un cambio, tanto de la aguja estéril de inserción como de jeringas u otros sistemas estériles, en cada inserción.
  - Es recomendable el uso de selladores adhesivos en los elastómeros de los viales que aseguren que los viales permanecen estériles durante su tiempo máximo de utilización. A su vez, es recomendable el uso de adhesivos indicadores de inyección en los viales multidosis que permitan reconocer los viales que ya han sido perforados.
  - Nunca se podrá dejar una aguja insertada en el vial para la dosificación con diferentes jeringas para múltiples pacientes o para múltiples dosis en un mismo paciente, debido al alto riesgo de contaminación.
  - Antes de cada administración, se debe comprobar que el medicamento está en buenas condiciones para su utilización. En el caso de soluciones, no deben observarse partículas y en el caso de suspensiones (ej.: insulina NPH) no deben observarse agregados en las paredes del vial.
  - Los preparados multidosis, como plumas de insulina, hormonas, interferones, etc., en los que se insertan agujas en forma de rosca con capuchón exterior, deben ser siempre de uso unipersonal.
    - Se deben almacenar cerca del paciente (siempre que puedan conservarse a temperatura ambiente). Si van a conservarse en una nevera o espacio común deben identificarse correctamente indicando en todo caso el nombre y apellidos y el número de historia del paciente.
    - Siempre se debe indicar la fecha de primera apertura y la fecha límite de utilización.
    - Al alta hospitalaria del paciente se le entregará la pluma, y si no procede la continuación del tratamiento, ésta se desechará.
  - Para el resto de preparaciones estériles multidosis (viales de insulina, vacunas, pruebas epicutáneas y otras preparaciones calificadas como multidosis), cada centro determinará si se autoriza su utilización para varios pacientes en función del riesgo.
  - Si durante la manipulación se produce algún incidente que comprometa la esterilidad del vial multidosis, (por ejemplo, caída al suelo, rotura, exposición a material punzante contaminado, etc) éste será desechado.

nadas para la preparación en las unidades, la falta de protocolos sobre cuáles son los preparados estériles que pueden o no prepararse en planta y la escasez de normas en indumentaria y comportamiento para asegurar la asepsia. Además, tras la revisión bibliográfica encontramos que no hay referencias ni estándares de calidad reconocidos que se apliquen de forma general para las preparaciones en plantas o unidades de enfermería de medicamentos estériles.

Para analizar el riesgo de contaminación microbiológica de los preparados estériles en las plantas o unidades

de enfermería, Beaney y Goode realizaron una simulación de preparación en planta, de un medicamento estéril con personal formado en preparación, utilizando medio de cultivo y realizando transferencias con sistemas cerrados, con técnica aséptica y manipulación de no contacto con las superficies de riesgo<sup>7</sup>. Siete de las 20 preparaciones realizadas en la unidad de enfermería mostraron contaminación con *Staphylococcus*. Este resultado ilustra como el riesgo de contaminación aumenta cuando la manipulación de los medicamentos estériles se lleva a cabo en ambientes no controlados comparado con las

salas blancas y cabinas de flujo laminar de los servicios de farmacia, donde el aire se filtra con filtros HEPA, el acceso es restringido y se deben cumplir normas estrictas de higiene, indumentaria y manipulación.

El estudio de Beaney y Goode, igual que el resto de las guías de buena práctica revisadas, recomiendan que para reducir el riesgo para los pacientes se debe mejorar el ambiente de las zonas de preparación, asegurando la limpieza y desinfección de las superficies, evitando que sean zona de paso de pacientes o familiares, implantando una normativa de higiene de manos y uso de guantes, realizando una manipulación aséptica y de no contacto con las superficies de riesgo y minimizando el tiempo desde la preparación a la administración al paciente. Y así queda recogido en las recomendaciones aquí publicadas.

La intención de los autores es dotar a los centros sanitarios de un instrumento útil y contrastado que permita, a través del consenso con enfermería, realizar una labor diaria de importancia crítica con mayores garantías de seguridad para los pacientes.

La implantación de estas recomendaciones puede permitir, además, estandarizar la preparación correcta de medicamentos estériles para asegurar su asepsia en todas las unidades, evitando la variabilidad de práctica dentro de un mismo centro.

La publicación de estas recomendaciones responde parcialmente al apartado 9 de la Resolución Europea. El paso siguiente consistirá en protocolizar qué preparados de bajo riesgo de contaminación y de manipulación simple pueden realizarse en las unidades de enfermería y cuáles deben centralizarse en el servicio de farmacia. Para ello debe realizarse un análisis de riesgo de cada preparación. En este sentido, el grupo de Farmacotecnia está trabajando en el diseño y validación de una herramienta de análisis y decisión en base a las instrucciones publicadas en la resolución europea. Así mismo, se debe tener en cuenta que es responsabilidad del servicio de farmacia dotar a enfermería de las especificaciones técnicas necesarias para la preparación de todos los medicamentos que se manipulen en la planta.

Para evaluar el impacto de estas recomendaciones, se podrían proponer estudios en colaboración con las unidades de medicina preventiva de los hospitales, para medir la reducción en la tasa de infecciones de catéter y de vías centrales; especialmente en las unidades que tienen pacientes de mayor riesgo, como inmunodeprimidos, pacientes aislados con infecciones activas o UCI pediátricas.

## BIBLIOGRAFÍA

1. American Journal of Health-System Pharmacy. Pharmacy-nursing shared vision for safe medication use in hospitals: executive summary session. American Journal of Health-System Pharmacists. 2003;60:1046-52.
2. Cousins DH, et al. Medication errors in intravenous medicine preparation and administration: a multicentre audit in the UK, Germany and France. Quality and Safety in Health Care. 2005;14:190-5.
3. Taxis K, Barber N. Ethnographic study of incidence and severity of intravenous medicines errors. British Medical Journal. 2003;326:684-7.
4. Beaney AM, Goode J. A risk assessment of the ward-based preparation of parenteral medicines. Hospital Pharmacist. 2003;10: 7, 306-308.
5. Audit Commission A Spoonful of Sugar: Medicines Management in NHS Hospitals. (2001) London: Audit Commission.
6. Breckenridge, A. Report of the Working Party on the Addition of Drugs to Intravenous Infusion Fluids [HC(76)9]. (The Breckenridge Report). 1976 London: Department of Health and Social Security.
7. NHS North West. Maintaining Asepsis During the Preparation of Pharmaceutical Products. 1997. The Report of a Working Party Established to Consider how to Reduce Risk in the Aseptic Preparation of Pharmaceutical Products in Pharmacy Departments and Clinical Areas.
8. Black A, et al. Overcoming cost related and other barriers to implementing risk reduction strategies for injectable therapies. Hospital Pharmacist. 2007;14:198-200.
9. Resolution CM/ResAP(2011)1 on quality and safety assurance requirements for medicinal products prepared in pharmacies for the special needs of patients. Disponible en: <https://wcd.coe.int/ViewDoc.jsp?id=1734101&Site=CM> (último acceso: Julio 2013).
10. Pic's guide to good practices for the preparation of medicinal products in healthcare establishments PE 010-3, 1 October 2008. Disponible en: [http://www.picscheme.org/pdf/23\\_pe0103-revisedgppgui de.pdf](http://www.picscheme.org/pdf/23_pe0103-revisedgppgui de.pdf) (último acceso :Julio 2013)
11. The ASHP Discussion Guide on USP Chapter 797 for compounding sterile preparations. Summary of revisions to USP chapter 797. Disponible en: [http://www.ashp.org/s\\_ashp/docs/files/discguide797-2008.pdf](http://www.ashp.org/s_ashp/docs/files/discguide797-2008.pdf) (último acceso :Julio 2013)
12. EDQM, EAHP. PA/PH/PC (12)26. Guidance on the Reconstitution of Medicinal Products in Healthcare Establishments. Draft Document Sept 0.5, 2012.
13. CDC (Centers for Disease Control and Prevention). CDC's Role in Safe Injection Practices. Disponible en: <http://www.cdc.gov/injectionsafety/>(último acceso: Julio 2013)
14. Beaney AM. Quality Assurance of Aseptic Preparation Services. (2006) London: Pharmaceutical Press.
15. Le Brun P, Klovrvzova S. Safe aseptic preparation in the pharmacy and on the ward. Eur J Hosp Pharm 2012;19:474-6.
16. Tilleul P, Mons B, Schmitt C, Laporte JM, Begue D. Intravenous drug preparation practices: a survey in a French university hospital. Pharm World Sci. 2003;25(6):276-9.
17. Cousins DH, Sabatier B, Begue D, Schmitt C, Hoppe-Tichy T. Medication errors in intravenous drug preparation and administration: a multicentre audit in the UK, Germany and France. Qual Saf Health Care. 2005;14(3):190-5.
18. Taxis K, Barber N. Incidence and severity of intravenous drug errors in a German hospital. Eur J Clin Pharmacol. 2004 Jan;59(11):815-7.



## COMUNICACIÓN BREVE

# Prescripción potencialmente inapropiada en pacientes hospitalizados con estudio comparativo entre la prescripción realizada por internistas y geriatras

A. J. Pardo-Cabello<sup>1</sup>, S. Bermudo-Conde<sup>1</sup> y V. Manzano-Gamero<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario San Rafael. Granada. España.

<sup>2</sup> Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada. España.

### Resumen

**Objetivos:** Analizar la prescripción potencialmente inapropiada en pacientes hospitalizados y comparar la prescripción realizada por internistas y geriatras.

**Métodos:** Estudio transversal en pacientes mayores de 65 años hospitalizados. Se registraron las prevalencias de las prescripciones potencialmente inapropiadas según los criterios de "Screening Tool of Older Person's Prescriptions".

**Resultados:** Se incluyeron 95 pacientes hospitalizados mayores de 65 años con una mediana de edad de 79 años (rango intercuartílico: 73-82 años) y un 50,5% fueron mujeres. En 81 pacientes (85,2% de la muestra) se detectaron un total de 183 prescripciones potencialmente inadecuadas. Los criterios de prescripciones potencialmente inadecuadas más frecuentes fueron el uso prolongado de los inhibidores de la bomba de protones a altas dosis (32,6% de los pacientes), el uso de benzodiazepinas en pacientes propensos a las caídas (23,2% de los pacientes), el uso prolongado de benzodiazepinas de vida media larga (21,1% de los pacientes) y el uso prolongado de neurolépticos como hipnóticos (21,1% de los pacientes). En el estudio comparativo entre especialistas, se encontraron diferencias significativas en el número medio de fármacos/paciente ( $P = 0,0001$ ) y en el uso prolongado de neurolépticos como hipnóticos ( $P = 0,015$ ).

**Conclusiones:** Un alto porcentaje de los pacientes mayores de 65 años hospitalizados reciben una prescripción potencialmente inapropiada. El uso prolongado de los inhibidores de la bomba de protones a altas dosis fue el criterio de prescripción potencialmente inapropiada más frecuente.

### PALABRAS CLAVE

Prescripción inapropiada; Toxicidad de medicamentos; Pacientes ingresados; Ancianos; Ancianos, 80 y mayores; Epidemiología

### Potentially inappropriate prescribing in hospitalized patients with comparative study between prescription by internist and geriatricians

### Abstract

**Objectives:** To analyze potentially inappropriate prescribing in hospitalized patients and compare the prescription by internists and geriatricians.

**Methods:** Cross-sectional study in hospitalized patients older than 65 years. We recorded prevalence of potentially inappropriate prescriptions according to the criteria of "Screening Tool of Older Person's Prescriptions".

**Results:** We included 95 hospitalized patients over 65 years with a median age of 79 years (interquartile range: 73-82 years) and 50.5% female. One hundred eighty-three potentially inappropriate prescriptions were detected in 81 patients (85.2% of patients). The most frequent potentially inappropriate prescription were the prolonged use of inhibitors of proton pump high dose (32.6% of patients), the use of benzodiazepines in patients prone to falling (23.2% of patients), the prolonged use of long-acting benzodiazepines (21.1% of patients) and prolonged use of neuroleptic as hypnotics (21.1% of patients). In comparative study between medical specialties, significant differences were found in mean number of drugs ( $P = 0.0001$ ) and in prolonged use of neuroleptics as hypnotics ( $P = 0.015$ ).

**Conclusions:** A high percentage of hospitalized patients older than 65 years receive potentially inappropriate prescribing. Prolonged use of inhibitors of the proton pump at high doses was the most frequent potentially inappropriate prescribing criterion.

### KEYWORDS

Inappropriate prescribing; Drug toxicity; Inpatients; Aged; Aged, 80 and over; Epidemiology

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: apardoc05@yahoo.es (Alfredo José Pardo Cabello).



## Introducción

Las reacciones adversas a medicamentos (RAM) son comunes en pacientes hospitalizados y se asocian a una alta morbi-mortalidad y a incrementos en el coste sanitario. Un meta-análisis<sup>1</sup> muestra que el 10,9% de los pacientes hospitalizados sufren alguna RAM con una incidencia global de RAM graves del 6,7%. El 5,9% de la mortalidad en pacientes hospitalizados está directamente relacionada con los fármacos<sup>2</sup>. Se ha estimado que cada RAM supone 3,5 días más de estancia hospitalaria por paciente con unos costes adicionales de 3.332 dólares americanos por RAM<sup>3</sup>.

Las prescripciones potencialmente inapropiadas (PPI) constituyen una de las causas más importantes de RAM en pacientes hospitalizados<sup>4</sup>. Para ayudar a la detección de las PPI, se publicaron los criterios Screening Tool to Alert doctors to the Right Treatment (START)/Screening Tool of Older Person's Prescriptions (STOPP) que se tradujeron al español<sup>5</sup> en 2009. Un estudio reciente ha asociado significativamente los criterios STOPP a RAM evitables en ancianos<sup>6</sup>.

Dado que en España se han realizado pocos estudios sobre PPI en pacientes hospitalizados<sup>7</sup>, nuestros objetivos específicos son: 1) Determinar la prevalencia de los diferentes criterios STOPP de prescripción potencialmente inapropiada en pacientes hospitalizados mayores de 65 años y 2) analizar las posibles diferencias entre las prescripciones potencialmente inadecuadas realizadas por médicos internistas y geriatras.

## Métodos

Se realizó un estudio transversal en el Hospital Universitario San Rafael de Granada (Orden Hospitalaria de San Juan de Dios). La recogida de datos se realizó en los meses de Abril y Mayo de 2012. Se incluyeron los pacientes mayores de 65 años ingresados en el Servicio de Medicina Interna-Geriátrica del Hospital a fecha 10 de Abril de 2012 y que llevaran ingresados más de 48 horas en el centro, excluyéndose los pacientes en cuidados paliativos por enfermedad neoplásica terminal.

A cada paciente se le asignó un número de identificación para asegurar la confidencialidad y evitar la duplicidad de los datos. La variable principal del estudio fue la prevalencia de los diferentes criterios STOPP<sup>5</sup> detectados en los tratamientos de los pacientes. Para estudiar dicha variable se revisaron todas las prescripciones que los pacientes tenían a fecha 10 de Abril de 2012, junto con el análisis de la historia clínica digitalizada. Dicha revisión se llevó a cabo por el médico responsable del paciente, el cual no tenía conocimiento previo de los criterios STOPP. Otras variables incluidas fueron edad, sexo, número de fármacos prescritos, especialidad del médico responsable y diagnóstico al ingreso.

Las variables cualitativas se expresaron en forma de porcentajes mientras que para las variables

cuantitativas se utilizó la media y su desviación estándar, expresados como X (DE), o la mediana y rango intercuartílico. El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS para Windows (versión 15.0). Las diferencias entre variables cualitativas fueron analizadas con el test Chi-cuadrado y la comparación de medias mediante el test de la T de Student. Se consideraron estadísticamente significativos los niveles de  $P \leq 0,05$ .

## Resultados

La muestra incluyó 95 pacientes de los que 48 (50,5%) eran mujeres. La mediana de la edad fue 79 años (rango intercuartílico: 73-82 años). El diagnóstico de ingreso más frecuente fue síndrome de inmovilismo por enfermedad grave (por ej. sepsis) en el 35,8% de los pacientes seguido por ictus isquémico (26,3% de los pacientes), fractura de cadera (11,6%), ictus hemorrágico (10,5%) e insuficiencia cardiaca (7,4%). La mediana de fármacos que recibía cada paciente fue 11 (rango intercuartílico: 8-13 fármacos). Siete pacientes (7,3%) recibían  $\leq 5$  fármacos, 39 pacientes (41%) recibían 6-10 medicamentos y el 51% de los pacientes  $> 10$  medicamentos. No se observaron diferencias significativas entre el número de fármacos prescritos a mujeres y hombres ( $P = 0,988$ ).

Se detectaron un total de 183 prescripciones potencialmente inadecuadas (PPI) en 81 pacientes (85,2% de la muestra) (Tabla 1). La mediana del número de criterios STOPP por paciente fue 2 (rango intercuartílico: 1-3 criterios). Los criterios STOPP más frecuentemente detectados (la tabla 2 muestra sólo los criterios que afectaron a  $\geq 5\%$  de los pacientes de la muestra total por razones de

**Tabla 1.** Prevalencia de prescripciones potencialmente inapropiadas (PPI) según criterios STOPP en la población global de la muestra

Número total de PPI/Número de pacientes (porcentaje de la población global) con algún criterio STOPP en su tratamiento	183/81 (85,2%)
Pacientes con 1 PPI según criterios STOPP en su tratamiento (porcentaje de la población global)	33 (34,7%)
Pacientes con 2 PPI según criterios STOPP en su tratamiento (porcentaje de la población global)	19 (20,0%)
Pacientes con 3 PPI según criterios STOPP en su tratamiento (porcentaje de la población global)	13 (13,7%)
Pacientes con 4 PPI según criterios STOPP en su tratamiento (porcentaje de la población global)	9 (9,5%)
Pacientes con 5 ó 6 PPI según criterios STOPP en su tratamiento (porcentaje de la población global)	7 (7,4%)

PPI: Prescripción potencialmente inadecuada. STOPP: Screening Tool of Older Persons' Potentially inappropriate Prescriptions.

**Tabla 2.** Prevalencia de las prescripciones potencialmente inadecuadas, según criterios STOPP, más frecuentes (prevalencia mayor del 5% en la población global) en la población global de la muestra y en pacientes tratados por internistas y geriatras

Descripción del criterio STOPP	Pacientes (%) de población global	Pacientes (%) tratados por internistas	Pacientes (%) tratados por geriatras	P
Número de pacientes	95 (100%)	34 (100%)	47 (100%)	
C4. IBP para enfermedad ulcerosa péptica a dosis plenas más de 8 semanas	31 (32,6%)	13 (38,2%)	15 (31,9%)	0,555
H1. Benzodiazepinas en pacientes propensos a las caídas	22 (23,2%)	11 (32,3%)	9 (19,1%)	0,174
B7. Uso prolongado de benzodiazepinas de larga duración	20 (21,1%)	9 (26,4%)	9 (19,1%)	0,434
B8. Uso prolongado de neurolépticos como hipnóticos	20 (21,1%)	11 (32,3%)	5 (10,6%)	0,015*
H2. Neurolépticos en pacientes propensos a las caídas	18 (18,9%)	7 (20,5%)	10 (21,2%)	0,940
A3. Diurético de asa como tratamiento hipotensor de primera línea	11 (11,5%)	4 (11,7%)	3 (6,38%)	0,446
A12. Aspirina a dosis mayor de 150 mg/día	9 (9,5%)	1 (2,9%)	6 (12,7%)	0,229
D2. Esteroides orales en vez de inhalados en EPOC	9 (9,5%)	6 (8,8%)	3 (6,4%)	0,156

EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica. IBP: Inhibidor de la bomba de protones. STOPP: Screening Tool of Older Persons' Potentially inappropriate Prescriptions. \* Valor de P significativo ( $P \leq 0,05$ ) en el estudio comparativo entre pacientes tratados por internistas y geriatras.

espacio) fueron el uso prolongado de los inhibidores de la bomba de protones a altas dosis (32,6% de los pacientes), el uso de benzodiazepinas en pacientes propensos a las caídas (23,2% de los pacientes), el uso prolongado de benzodiazepinas de vida media larga (21,1% de los pacientes) y el uso prolongado de neurolépticos como hipnóticos (21,1% de los pacientes).

En relación a los fármacos más frecuentemente asociados a prescripción potencialmente inadecuada en nuestra muestra, las benzodiazepinas (criterios H1 y B7) motivaron el 22,9% de los criterios STOPP detectados, los neurolépticos (criterios B8 y H2) el 20,7% de dichos criterios y los inhibidores de la bomba de protones (criterio C4) el 16,9% de los mismos.

En nuestra muestra, 47 pacientes (49,4%) fueron tratados por geriatras, 34 (35,8%) por internistas y 14 (14,7%) por médico de familia. Al comparar los pacientes tratados por internistas y geriatras (Tabla 2), no se detectaron diferencias estadísticamente significativas en la edad (79,1 (7,7) y 77,6 (6,7) años respectivamente;  $P = 0,359$ ), en el sexo (55,8% y 53,1% de varones respectivamente;  $P = 0,810$ ), en el número medio de criterios STOPP detectados por paciente (2,2 (1,6) y 1,7 (1,3) criterios por paciente respectivamente;  $P = 0,117$ ) ni en el diagnóstico principal ( $P = 0,059$ ). Sólo se encontraron diferencias significativas en el número medio de fármacos por paciente (12,4 (3,3) fármacos por paciente en el subgrupo tratado por internistas versus 9,49 (2,9) en el subgrupo tratado por geriatras;  $P = 0,0001$ ) y en el uso prolongado de neurolépticos como hipnóticos (32,3% de los pacientes en el subgrupo tratado

por internistas versus 10,6% de los pacientes en el subgrupo tratado por geriatras;  $P = 0,015$ ).

## Discusión

En nuestro trabajo hemos detectado una elevada prevalencia de prescripción potencialmente inadecuada (PPI) en pacientes mayores de 65 años ingresados en un hospital de media-larga estancia. Nuestros datos se aproximan a los de un estudio español<sup>7</sup> en el que el 76% de los pacientes de una unidad de media estancia tenían alguna PPI según criterios START/STOPP. Un estudio multicéntrico europeo<sup>8</sup> detectó una prevalencia de PPI (según criterios STOPP) del 51,3% en pacientes agudos hospitalizados, variando entre el 34,7% en Praga y el 77,3% en Ginebra; también se han descrito prevalencias de PPI según criterios STOPP del 56,2% al ingreso en un hospital irlandés<sup>6</sup> y del 67,7% en un hospital geriátrico israelí<sup>9</sup>.

En nuestro trabajo, el criterio STOPP más prevalente fue el uso prolongado de los inhibidores de la bomba de protones (IBP) a altas dosis de manera similar a la informada en el estudio irlandés anteriormente citado<sup>6</sup>. El IBP incluido en nuestro caso fue el Esomeprazol, dado que es el único disponible en el hospital a dosis de 20 y 40 mg, y por tanto se consideró alta dosis el uso de Esomeprazol 40 mg.

En relación a los fármacos implicados en la PPI de nuestra muestra, las benzodiazepinas fueron los fármacos más frecuentemente asociados a criterios STOPP de manera similar a la descrita por un estudio<sup>10</sup> en la que

éstas fueron la principal causa de PPI al ingreso en un hospital universitario. Tras la benzodiacepinas, los neurolépticos y los IBP fueron los fármacos que se asociaron a mayor número de criterios STOPP detectados. A la vista de lo anterior, creemos recomendable la reevaluación periódica de la indicación de dichos fármacos para intentar reducir su prescripción potencialmente inadecuada.

Hemos realizado un estudio comparativo entre la prescripción realizada por internistas y por geriatras sin que hayamos encontrado trabajos previos que aborden dicho tema. Hemos detectado que los internistas prescriben un mayor número de fármacos que los geriatras y hacen mayor uso de los neurolépticos como hipnóticos de forma prolongada. Estas diferencias podrían deberse al enfoque diferente de las especialidades, siendo el internista más proclive al tratamiento farmacológico de todas las patologías del paciente (tanto a la hora de prescribir nuevos tratamientos como para mantener los ya prescritos por otros facultativos) mientras que el geriatra lo sería más al manejo conservador y orientado al síntoma.

Una de las ventajas de nuestro estudio radica en que se trata de un hospital de media-larga estancia lo que permite analizar los tratamientos hospitalarios prescritos a largo plazo (por ej. uso prolongado de neurolépticos). Además, creemos que es destacable el hecho de que se trate de un estudio transversal (y no longitudinal) dado que evita que el conocimiento previo de los criterios STOPP por parte de los médicos influya en la prescripción durante el estudio y tienda a infraestimar la prescripción inadecuada.

Nuestro estudio presenta algunas limitaciones. En primer lugar, como hemos comentado, se trata de un estudio realizado en un solo centro por lo que la validez externa podría afectarse. Por otro lado, aunque sería deseable un mayor tamaño muestral para conseguir más potencia estadística, optamos por realizar un estudio transversal para evitar que el conocimiento previo de los criterios STOPP sesgara la prescripción por parte de los facultativos.

En conclusión, un alto porcentaje de los pacientes mayores de 65 años ingresados en un hospital de media-larga estancia reciben una prescripción potencialmente inadecuada según los criterios STOPP. El criterio STOPP más prevalente fue el uso prolongado de los inhibidores de la bomba de protones a altas dosis. Creemos que nuestros hallazgos deberían aumentar la concienciación acerca de la prescripción potencialmente inadecuada pues conlleva gastos y riesgos innecesarios para los pacientes. En nuestra opinión, podría ser beneficioso implementar medidas de difusión/formación sobre este tema y sistemas para la detección de dichas prescripciones.

## Fuentes de financiación

No se ha recibido financiación para la realización de este trabajo.

## Conflicto de intereses

Los autores no tienen conflictos de intereses que declarar.

## Declaración de publicación preliminar

Algunos datos preliminares han sido publicados como posters en el 11º Congreso de la Federación Europea de Medicina Interna celebrado en Madrid del 24 al 27 Octubre 2012.

## Agradecimientos

A la Dra. Ródenas Iruela y a los Dres. Romero Morell, Carrillo Santos y García Monlleó por su colaboración en la recogida de datos.

## Bibliografía

- Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA*. 1998;279:1200-5.
- Pardo Cabello AJ, González Contreras LG, Manzano Gamero MV, Gómez Jiménez FJ, Puche Cañas E. Prevalence of fatal adverse drug reactions in hospitalized patients. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2009; 47:596-602.
- Vallano Ferraza A, Agustí Escasanyb A, Pedrós Xolvia C, Arnau de Bolósa JM. Revisión sistemática de los estudios de evaluación del coste de las reacciones adversas a medicamentos. *Gac Sanit*. 2012; 26:277-83.
- Passarelli MC, Jacob-Filho W, Figueras A. Adverse drug reactions in an elderly hospitalised population: inappropriate prescription is a leading cause. *Drugs Aging*. 2005;22:767-77.
- Delgado Silveira E, Muñoz García M, Montero Errasquin B, Sánchez Castellano C, Gallagher PF, Cruz-Jentoft AJ. Inappropriate prescription in older patients: the STOPP/START criteria. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2009;44:273-9.
- Hamilton H, Gallagher P, Ryan C, Byrne S, O'Mahony D. Potentially inappropriate medications defined by STOPP criteria and the risk of adverse drug events in older hospitalized patients. *Arch Intern Med*. 2011;171:1013-9.
- Sevilla-Sánchez D, Espauella-Panicot J, de Andrés-Lazaro AM, Torres-Allezpuz R, Soldevila-Llagostera M, Codina-Jane C. Potentially inappropriate medication on admission to a medium-stay unit according to STOPP and START criteria. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2012;47:155-7.
- Gallagher P, Lang PO, Cherubini A, Topinková E, Cruz-Jentoft A, Montero Errasquin B, et al. Prevalence of potentially inappropriate prescribing in an acutely ill population of older patients admitted to six European hospitals. *Eur J Clin Pharmacol*. 2011;67:1175-88.
- Frankenthal D, Lerman Y, Kalendariev E, Lerman Y. Potentially inappropriate prescribing among older residents in a geriatric hospital in Israel. *Int J Clin Pharm*. 2013. [Epub ahead of print].
- Gallagher P, O'Mahony D. STOPP (Screening Tool of Older Persons' potentially inappropriate Prescriptions): application to acutely ill elderly patients and comparison with Beers' criteria. *Age Ageing*. 2008;37:673-9.



## CARTAS AL DIRECTOR

### Mioclónicas cervicales en paciente en tratamiento con etanercept

#### *Myoclonus in patients treated with etanercept*

*Sr. Director:*

#### Introducción

Etanercept es una proteína humana compuesta por el receptor p75 del factor de necrosis tumoral y la porción Fc de la IgG1 humana, obtenida por tecnología del ADN recombinante. Está indicado en Artritis Reumatoide, Artritis idiopática juvenil, Artritis psoriásica, Espondilitis anquilosante, Psoriasis en placas y Psoriasis pediátrica en placas. La dosis recomendada en la Psoriasis en placas, es de 25 mg administrados dos veces por semana o 50 mg por semana mediante inyección subcutánea.

El tratamiento debe continuar hasta conseguir la remisión, durante un periodo máximo de 24 semanas y deberá ser discontinuado en pacientes en los que no se observe respuesta después de 12 semanas<sup>1</sup>.

Sus reacciones adversas (RAM) notificadas con mayor frecuencia son reacciones en la zona de inyección, reacciones alérgicas, desarrollo de anticuerpos, picor y fiebre. También se han registrado RAM graves, ya que, afecta al sistema inmune, y su utilización puede afectar a las defensas del organismo frente a infecciones y cáncer. Las notificaciones incluyen infecciones mortales y potencialmente mortales y sepsis. También se han notificado varias neoplasias, incluyendo cánceres de mama, pulmón, piel y ganglios linfáticos (linfoma)<sup>2</sup>. Así mismo también se han registrado reacciones hematológicas, neurológicas y autoinmunes graves.

En relación a trastornos neurológicos, ha habido, muy ocasionalmente ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), informes de trastornos desmielinizantes del SNC en pacientes tratados con etanercept. Además, en muy raras ocasiones ( $< 1/10.000$ ), se describen polineuropatías desmielinizantes periféricas (incluido neuropatía motora multifocal)<sup>3,4</sup>. Una revisión de la FDA de 2001 reveló que la incidencia de la enfermedad desmielinizante en pacientes tratados con etanercept fue de 31 por 100.000 pacientes-año de

exposición, siendo para la población en general de 4 a 6 por 100.000 pacientes-año<sup>5</sup>.

#### Descripción de caso

Presentamos un caso de mioclónicas cervicales probablemente asociadas a Etanercept.

Mujer de 16 años, diagnosticada de Psoriasis en placas severa, en seguimiento por dermatología y en tratamiento con Etanercept 25 mg 2 veces a la semana. Consultó por presentar movimientos cervicales anormales en marzo de 2013. Había iniciado tratamiento con etanercept, 25 mg 2 veces por semana en mayo de 2012, por un brote de psoriasis en placas severo que no respondía a tratamientos tópicos (clobetasol, calcipotriol, betametasona + calcipotriol) ni orales (ciclosporina y micofenolato de mofetilo). Tras 12 semanas de tratamiento se obtuvo respuesta clínica completa, motivo por el que se retiró el fármaco. Una semana después de la última dosis de etanercept, administrada el 29 de junio de 2012, desarrolló un cuadro de dermatitis granulomatosa intersticial en extremidades, que se atribuyó a la retirada de etanercept<sup>6</sup>.

En noviembre de 2012, tuvo un nuevo brote de psoriasis, se valoró la severidad mediante el cálculo de Psoriasis Area and Severity Index (PASI), obteniéndose un índice PASI de 18.60. Se reinició etanercept 25 mg 2 veces por semana, alcanzando mejoría clínica tras 15 semanas de tratamiento.

El día 5 de marzo de 2013, la paciente ingresó en Medicina Interna por un cuadro de 48 horas de evolución de movimientos bruscos, involuntarios de la cabeza hacia la izquierda; repetitivos, arrítmicos y mantenidos durante el sueño. Había recibido la última dosis de etanercept el 27 de febrero de 2013. El cuadro no se acompañaba de ningún otro síntoma sistémico. Los movimientos provocaban sacudidas del miembro superior izquierdo, eran indoloros y asociaban hipoestesia en la hemicara y porción anterior de D4 a L2. No refería episodios previos similares ni alteraciones del movimiento a esos u otros niveles que sugirieran antecedentes personales de mioclónicas, distonías o algún otro tipo de movimiento involuntario. A la exploración física se encontraba afebril y hemodinámicamente estable. La exploración neurológica reveló una hipoestesia nociceptiva en hemicara izquierda y parte anterolateral del tronco desde D2 a L2, y D2 a D8 en espalda.

Entre las pruebas complementarias, se realizó un electroencefalograma, mostrando movimientos mioclónicos de flexión cervical izquierda y elevación del hombro izquierdo, presentando sobre la región temporoparietal del mismo hemisferio un grafoelemento con morfología de punta que precede al movimiento en 200-400 ms, interpretado como artefacto por contracción muscular.

Ante la sospecha clínica de RAM por Etanercept, se retiró el fármaco y se solicitó una búsqueda exhaustiva al Servicio de Farmacia del hospital sobre las reacciones descritas con Etanercept.

Se comenzó tratamiento con carbamazepina 100 mg por sospecha de discinesias paroxísticas, se suspendió por mareo y náuseas. Sucesivamente se pautó tratamiento con clonazepam 0,5 mg 1-1-2, levetiracetam 250 mg c/12 h, ácido valproico 500 mg c/8 h y diazepam 2,5 mg 0-1-2 sin mejoría. Se planteó diagnóstico diferencial entre mioclonias espinales, aunque sin afectación de vías largas, discinesias paroxísticas no cinesiogenicas o distonía-mioclonía. A la semana del ingreso, comenzó a responder el cuadro clínico con diazepam a dosis de 2,5 mg 1-1-2, clonazepam 0,5 mg 1-1-2, valproico 500 mg c/8 h, levetiracetam 1000 mg c/12 h y biperideno 2 mg c/8 h. El décimo día fue dada de alta con mejoría clínica y tratamiento con clonazepam 0,5 mg 1-1-2, biperideno 4 mg c/24 h y levetiracetam 1000 mg c/12 h en pauta descendente.

## Discusión

Tras realizar búsqueda bibliográfica no encontramos casos descritos en la literatura relacionados con mioclonias cervicales en pacientes con etanercept. Realizamos consulta al Sistema Español de Farmacovigilancia (SEFV) donde no se encontró ninguna notificación de mioclonias cervicales para etanercept, pero se amplió la consulta a "trastornos neuromusculares" o "convulsiones", recogiendo las siguientes notificaciones:

Término preferente	N
Convulsiones	3
Debilidad extremidades inferiores	1
Debilidad de una extremidad	1
Parestesias	2
Debilidad brazos	1
Debilidad manos	1
Debilidad muscular	1
Crisis epiléptica	1

Si hemos encontrado un caso de contracciones musculares involuntarias provocadas por etanercept en el Sistema de Farmacovigilancia del Reino Unido<sup>7</sup>, cuyas notificaciones están disponibles en Internet, aunque no las descripciones de casos. La RAM se notificó al SEFV. Para

evaluar la posible relación de las mioclonias cervicales con la administración del fármaco se aplicó el algoritmo de Karch-Lasagna modificado<sup>8</sup> que, concluyó, que existe relación Probable entre etanercept y las mioclonias de nuestra paciente (puntuación = 6). La aparición de la RAM fue compatible en el tiempo con la administración del fármaco, mejoró con la retirada y además no existía causa alternativa de producir la RAM. No podemos clasificarla como definida, ya que no se ha readministrado el fármaco después de la aparición.

Podemos concluir que el tratamiento con etanercept, en este caso, ha dado lugar a una RAM grave que ha precisado hospitalización: mioclonias cervicales. Es importante identificar y notificar sospechas de este tipo para su difusión científica y conocimiento futuro, y para ello es fundamental realizar un adecuado seguimiento farmacoterapéutico desde el servicio de farmacia.

## Bibliografía

1. Ficha técnica de Enbrel 25 mg solución inyectable en jeringas precargadas. Agencia Española de medicamentos y productos sanitarios. [citado 13-08-2013]. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000262/WC500027361.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000262/WC500027361.pdf)
2. Kimbal AB, Pariser D, Yamauchi PS, Menter A, Teller CF, Shi Y, et al. OBSERVE-5 interim analysis: An observational postmarketing safety registry of etanercept for the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2013;68(5):756-64.
3. Piusi ska-Macoch R. Neurological complications during treatment of the tumor necrosis alpha inhibitors. 2013 May;34(203):293-7. Review. Polish.
4. Datos elaborados y cedidos por el Centro de Farmacovigilancia de la Región de Murcia.
5. Mohan N, Edwards ET, Cupps TR, Oliverio PJ, Sandberg G, Crayton H, et al. Demyelination occurring during anti-tumor necrosis factor alpha therapy for inflammatory arthritides. *Arthritis Rheum.* 2001;44(12):2862.
6. Magro CM, Cruz-Inigo AE, Votava H, Jacobs M, Wolfe D, Crowson A N Neil. Drug-associated reversible granulomatous T cell dyscrasia: a distinct subset of the interstitial granulomatous drug reaction. *J Cutan Pathol.* 2010;37(Suppl. 1):96-111.
7. Download Drug Analysis Prints (DAPs). Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency. Disponible en: <http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/Howwemonitorthesafetyofproducts/Medicines/TheYellowCardScheme/YellowCarddata/Druganalysisprints/index.htm#retainDisplay>
8. Rodríguez J. M, Aguirre C, García M, Palop R. Algoritmo del Sistema Español de Farmacovigilancia. Farmacovigilancia. Anexo II. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria.

V. Domínguez Leñero<sup>1</sup>, I. Sánchez-Martínez<sup>1</sup>, M. E. Giménez-Cortés<sup>2</sup> y F. Valiente-Borrego<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Farmacia <sup>2</sup>Servicio de Dermatología. Hospital de la Vega Lorenzo Guirao. Cieza. Murcia

\* Autor para correspondencia.  
Correo electrónico: vanedole80@hotmail.com  
(Vanessa Domínguez Leñero).

Recibido el 5 de septiembre de 2013; aceptado el 15 de noviembre de 2013.

DOI: 10.7399/FH.2014.38.1.1109

## Dosificación de cidofovir en un paciente crítico en hemodiafiltración continua venovenosa



### *Cidofovir dosage in a critically ill patient undergoing continuous veno-venous hemodiafiltration*

Sr. Director:

#### Introducción

Cidofovir es un inhibidor de la DNA-polimerasa vírica utilizado en infecciones sistémicas por *Adenovirus* como tratamiento fuera de indicación<sup>1-3</sup>. Se elimina mayoritariamente por orina y está contraindicado en pacientes con aclaramiento de creatinina (CLcr) <55 mL/min, ya que se desconoce la eficacia, seguridad y la dosis óptima en insuficiencia renal (IR) grave. Su principal efecto adverso es la nefrotoxicidad<sup>1</sup>.

La IR y la necesidad de técnicas continuas de reemplazo renal, como la hemodiafiltración continua venovenosa (HDFVVC), son frecuentes en pacientes críticos<sup>4</sup>. Cidofovir cumple todas las características para ser eliminado eficazmente por HDFVVC, al ser excretado mayoritariamente por vía renal, unirse poco a proteínas plasmáticas, presentar poca distribución a tejidos y tener un tamaño inferior al del poro del hemofiltro<sup>1,5</sup>. Sin embargo la información respecto su dosificación en esta circunstancia es nula.

A continuación presentamos un caso clínico de una paciente sometida a HDFVVC que precisó tratamiento con cidofovir, ante lo cual se planteó la necesidad de ajustar la dosis.

#### Descripción del caso

Mujer de 24 años, natural de Estados Unidos, de 70 kg y 175 cm, sin antecedentes de interés que acudió a urgencias por tos seca, molestias precordiales, diarreas acuosas y fiebre. A la exploración destacaron crepitantes bilaterales e insuficiencia respiratoria (saturación de oxígeno basal del 80%). En la radiografía de tórax se observaron infiltrados intersticiales y neumotórax bilateral con neumomediastino. En la analítica destacó leucocitosis con desviación a la izquierda ( $11.700 \cdot 10^9/L$  leucocitos, 81% neutrófilos), PCR = 15,93 mg/mL y LDH = 1,154 UI/L. Se realizaron los siguientes estudios microbiológicos, que resultaron negativos: dos hemocultivos, urinocultivo, antigenuria para *Legionella* y neumococo, frotis faríngeo

para detección de *Adenovirus*, virus de la gripe A y B, virus parainfluenza, virus respiratorio sincitial, *Coronavirus*, *Rinovirus* y *Enterovirus* y muestra sanguínea para la detección de infección por VIH (anticuerpos anti-VIH y Ag p24). Con la sospecha de neumonía extrahospitalaria grave se inició tratamiento intravenoso (iv) empírico con ceftriaxona 2 g/24 h, levofloxacino 500 mg/12 h por tres días, continuando con 500 mg/24 h y oxigenoterapia. La paciente ingresó en la UCI.

En las primeras 48 horas la paciente presentó deterioro respiratorio, requiriendo intubación orotraqueal y ventilación mecánica, ante lo cual, en el día +2 se amplió el espectro antibiótico iv a meropenem 1 g/6 h, linezolid 600 mg/12 h, anfotericina B liposomal 300 mg/24 h (para cubrir histoplasmosis) y aciclovir 750 mg/8 h. El cuadro diarreico se limitó. Por deterioro progresivo se añadieron en el día +6 doxiciclina 100 mg/12 h iv, y metilprednisolona 60 mg/8 h iv (por la posibilidad de neumonía organizativa o vasculitis). La paciente presentó deterioro hemodinámico e IR progresiva atribuida a shock séptico y nefrotoxicidad, objetivándose un CL<sub>cr</sub> en orina de 24 h de 9,4 mL/min (día +6), siendo éste de 106,5 mL/min al ingreso (estimado con la fórmula de Cockcroft-Gault a partir de una creatinina sérica de 0,9 mg/dL). Se amplió el estudio etiológico mediante la determinación de autoanticuerpos para descartar un síndrome renopulmonar autoinmune (los anticuerpos anti-citoplasma de los neutrófilos, y antimembrana basal fueron negativos), la determinación del antígeno de galactomanano en sangre (negativa) y un lavado broncoalveolar (LBA), donde se solicitaron nuevos cultivos bacterianos y fúngicos (negativos) y detección de antígenos víricos, todos negativos excepto la PCR para *Adenovirus* (resultado recibido el día +7). Dado que fue el único aislamiento microbiológico y ante la plausibilidad etiológica, se orientó como una neumonía por *Adenovirus* con síndrome de distrés respiratorio agudo secundario. No se identificó el serotipo. Debido a la IR aguda de la paciente y la negatividad de otros aislados, se suspendieron anfotericina B liposomal y aciclovir, se ajustó el resto de tratamiento antibiótico (meropenem 1 g/12 h iv y levofloxacino 250 mg/48 h iv)<sup>6</sup>, y se inició tratamiento con ganciclovir 200 mg/24 h iv (ajustado por función renal), a espera de la mejoría del CL<sub>cr</sub> para iniciar cidofovir. Ante la presencia de oligoanuria se decidió iniciar soporte renal sustitutivo el día + 11 en forma de HDFVVC debido a la inestabilidad hemodinámica (volumen de pérdidas deseado de 100-160 mL/h, flujo sanguíneo=160 mL/min, flujo de efluente = 2 L/h; hemofiltro de acrilonitrilo con superficie = 0,9 m<sup>2</sup>) con el correspondiente ajuste de dosis de los tratamientos antibióticos (meropenem 500 mg/8 h iv y levofloxacino 250 mg/24 h iv)<sup>7</sup>.

Tres días más tarde se discontinuó el tratamiento empírico con doxiciclina y linezolid. Tras el inicio de ganciclovir se objetivó linfopenia, plaquetopenia y anemia progresiva acompañada de sangrado intraalveolar,

pudiendo estar potenciada la hematotoxicidad por el tratamiento previo de linezolid. Por ello, se consideró iniciar tratamiento con cidofovir aún no habiendo mejoría de la función renal. Ante la contraindicación de su uso en insuficiencia renal grave y la falta de referencias a su utilización en HDFVVC en ficha técnica, se realizó una búsqueda bibliográfica en Pubmed y Micromedex sin hallar ninguna referencia. Se decidió finalmente, teniendo en cuenta la función renal de la paciente y el efecto nefrotóxico de cidofovir, instaurar la terapia con dosis reducida según la estrategia de Brody *et al.*, en pacientes sometidos a hemodiálisis de alto flujo, y considerar empíricamente para nuestro paciente un  $CL_{cr}$  de 40-50 mL/min (0,57-0,71 mL/kg/min). Así pues, tras obtener el consentimiento informado familiar se administró una dosis de inducción de 2,5 mg/kg (175 mg) semanal durante 2 semanas y posteriormente, cada 15 días<sup>7</sup>. En el momento de iniciar el tratamiento (día + 13) la paciente tenía una diuresis residual de 300 mL/día.

Para prevenir la nefrotoxicidad se realizó el tratamiento habitual (hidratación y probenecid). Durante todo el tratamiento con cidofovir la paciente continuó en hemodiafiltración y no presentó ningún efecto adverso atribuible.

En el día + 17, se objetivó un hemocultivo positivo para *Stafilococo coagulasa* negativo iniciándose tratamiento con vancomicina 1 g/24 h ( $CL_{cr}$  40 mL/min). Tras tres dosis de tratamiento se monitorizaron las concentraciones plasmáticas de este antibiótico, obteniendo concentración mínima de 13 mg/dL, acorde con las esperadas con un  $CL_{cr}$  de 40 mL/min, por lo que se continuó con la misma posología.

Tras cuatro dosis de cidofovir la PCR para *Adenovirus* se negativizó en LBA del día + 27. Se realizó entonces una biopsia pulmonar donde no se objetivaron signos sugestivos de infección viral, suspendiéndose el tratamiento antiviral.

A pesar de los tratamientos instaurados la paciente presentó evolución desfavorable, con insuficiencia respiratoria refractaria secundaria a síndrome de distrés respiratorio agudo que requirió soporte con Oxigenación con Membrana Extracorpórea (ECMO), sin más aislamientos microbiológicos, y aumentando el componente de fibrosis en el parénquima pulmonar objetivado mediante biopsia transbronquial. La paciente fue finalmente *exitus* tras 52 días de ingreso.

## Discusión

La utilidad y disponibilidad de diferentes tratamientos antivíricos frente a infecciones graves por adenovirus es limitado y hasta la fecha cidofovir es considerado tratamiento de primera elección<sup>2,3,8</sup>.

Según nuestro mejor conocimiento, no existe información indexada sobre la dosificación de cidofovir en HDFVVC. Únicamente existe un estudio farmacocinético

en 24 pacientes con diferentes grados de función renal y en hemodiálisis de alto flujo, en el que se observó una relación inversa entre el área bajo la curva de cidofovir y el  $CL_{cr}$ , proponiendo ajustar la dosis en base al  $CL_{cr}$ <sup>9</sup>. La fracción de dosis extraída en hemodiálisis intermitente fue 52%, aproximadamente la mitad de la eliminada en pacientes con buena función renal. A pesar de no ser técnicas de extracción renal equiparables, ante la ausencia de información y de alternativas terapéuticas (toxicidad hematológica con ganciclovir y ribavirina), se decidió iniciar el tratamiento con cidofovir, considerando una eliminación por HDFVVC similar a la obtenida en hemodiálisis de alto flujo. Se consideró un aclaramiento de 40-50 mL/min, por un estudio llevado a cabo paralelamente en nuestro centro sobre la dosificación de amikacina en pacientes sometidos a HDFVVC, y dicho aclaramiento se confirmó posteriormente por las concentraciones plasmáticas obtenidos de vancomicina<sup>10</sup>. Como continuó en hemodiafiltración hasta el momento del *exitus*, no se pudo conocer la potencial nefrotoxicidad del fármaco. En otro estudio realizado en seis pacientes trasplantados renales con nefropatía asociado al virus BK, se emplearon dosis bajas de cidofovir semanales (0,25 mg-1 mg/kg) sin utilizar probenecid. La función renal de estos pacientes permaneció estable o mejoró en el 82,2% de los casos<sup>11</sup>. En nuestro caso, desafortunadamente, no fue posible determinar las concentraciones séricas de cidofovir durante el tratamiento, ni se pudo asegurar la etiología del cuadro al no hallar cambios citopáticos típicos en la biopsia transbronquial. Sin embargo, siendo el adenovirus el único aislamiento microbiológico y siendo un agente etiológico plausible, se consideró un probable agente causante, aún en ausencia de otros signos típicos de dicha infección (conjuntivitis, exantema y hepatoesplenomegalia) más propios de enfermos inmunodeprimidos. La no recuperación a pesar de la negativización es atribuible a la instauración del síndrome de distrés respiratorio agudo.

A pesar de las limitaciones del trabajo, creemos que es relevante que la paciente no presentase complicaciones adicionales durante el tratamiento con cidofovir, así como el razonamiento que llevó a la dosificación utilizada. No obstante, consideramos que son necesarios más estudios que evalúen la eficacia y el ajuste de dosis de antivíricos en infecciones por *Adenovirus* en pacientes en HDFVVC.

## Bibliografía

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Vistide (cidofovir anhidro): ficha técnica [online]. Disponible de URL: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000121/human\\_med\\_001145.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000121/human_med_001145.jsp&mid=WC0b01ac058001d124)[Aceso 11 Enero 2012].
2. Hatakeyama N, Suzuki N, Kudoh T, Hori T, Mizue N, Tsutsumi H. Successful cidofovir treatment of adenovirus-associated hemorrhagic cystitis and renal dysfunction after allogeneic bone marrow transplant. *Pediatr Infect Dis J*. 2003;22(10):928-9.

3. Lenaerts L, De Clercq E, Naesens L. Clinical features and treatment of adenovirus infections. *Rev Med Virol.* 2008;18(6):357-74.
  4. Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, Doig GS, Morimatsu H, Morgera S, et al. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA* 2005;17;294(7):813-8.
  5. Pea F, Viale P, Pavan F, Furlanut M. Pharmacokinetic considerations for antimicrobial therapy in patients receiving renal replacement therapy. *Clin Pharmacokinet.* 2007;46(12):997-1038.
  6. Crandon JL, Ariano RE, Zelenitsky SA, Nicasio AM, Kuti JL, Nicolau DP. Optimization of meropenem dosage in the critically ill population based on renal function. *Intensive Care Med.* 2011 Apr;37(4):632-8.
  7. Carcelero E, Soy D. Dosage of antipseudomonal antibiotics in patients with acute kidney injury subjected to continuous renal replacement therapies. *Med Intensiva.* 2013 Apr;37(3):185-200.
  8. Dropulic LK, Cohen JI. Update on new antivirals under development for the treatment of double-stranded DNA virus infections. *Clin Pharmacol Ther.* 2010;88(5):610-9.
  9. Brody SR, Humphreys MH, Gambertoglio JG, Schoenfeld P, Cundy KC, Aweeka FT. Pharmacokinetics of cidofovir in renal insufficiency and in continuous ambulatory peritoneal dialysis or high-flux hemodialysis. *Clin Pharmacol Ther.* 1999;65(1):21-8.
  10. Carcelero E, Soy D, Guerrero L, Castro P, Poch E, Fernández J, Nicolás JM, Ribas J. [Abstract] Amikacin pharmacokinetics in critically ill patients undergoing continuous venovenous hemodiafiltration. II International Conference on Antimicrobial Research (ICAR). Lisboa (Portugal), 21-23 de noviembre de 2012.
  11. Cabello V, Margarit N, Díaz Pedrero M, Bernal G, Pereira P, Gentil MA. Treatment of BK virus-associated nephropathy with Cidofovir in renal transplantation. *Transplant Proc.* 2008;40(9):2930-2.
- H. Anglada Martínez<sup>1</sup>, E. Carcelero San Martín<sup>1</sup>, P. Castro Rebollo<sup>2</sup> y D. Soy Muner<sup>1</sup>
- <sup>1</sup>Servicio de Farmacia. <sup>2</sup>Área de Vigilancia Intensiva. Hospital Clínic. Barcelona. España.
- \* Autor para correspondencia.  
Correo electrónico: hangladamartinez@gmail.com  
(Helena Anglada Martínez).
- Recibido el 12 de febrero de 2013; aceptado el 20 de noviembre de 2013.  
DOI: 10.7399/FH.2014.38.1.777

## Síndrome hemofagocítico secundario a la administración de Peg-interferon



### Secondary hemophagocytic syndrome due to Peg-interferon administration

Sr. Director:

El síndrome hemofagocítico se define como un estado de hiperinflamación caracterizado por una estimulación ineficaz de la respuesta inmune que genera una hiperactivación permanente de macrófagos y linfocitos T citotóxicos<sup>1</sup>.

Este síndrome puede desencadenarse por múltiples factores incluyendo procesos neoplásicos, enfermedades autoinmunes, infecciones o la administración de ciertos fármacos, siendo lo antiepilépticos el grupo con mayor número de casos notificados<sup>2,3</sup>.

Presentamos un caso de síndrome hemofagocítico desencadenado tras la el inicio del tratamiento frente al Virus de la Hepatitis C (VHC). Se trata de un varón de 47 años trasplantado de hígado en 2012 por cirrosis secundaria a infección por VHC genotipo 1a, iniciando desde entonces tratamiento inmunosupresor con tacrolimus y ácido micofenólico. El paciente desarrolló un cuadro de rechazo agudo a los seis meses del trasplante que requirió tratamiento con corticoides, presentado mejoría tras tratamiento.

Ocho meses después del trasplante se confirma reinfección por VHC, revelándose en la biopsia hepática

hepatitis colestásica, por lo que se decide iniciar tratamiento antiviral bajo la modalidad de uso compasivo con sofosbuvir 400 mg/día, ribavirina 800 mg/día y Peg-interferón alfa 2a 180 µg semanalmente. Tras mala tolerancia a la primera dosis de interferón, el paciente acude a consultas tras la segunda inyección refiriendo mal estado general, fiebre de 38°C, aumento de su hipertrigliceridemia basal hasta 1238 mg/dL, disnea a mínimos esfuerzos e intensa ictericia, motivo por el cual se decide el ingreso para el estudio.

En los primeros días del ingreso el paciente presenta pancitopenia marcada, con plaquetopenia ( $11 \times 10^3/\mu\text{L}$ ), leucopenia ( $0,97 \times 10^3/\mu\text{L}$ ), neutropenia ( $0,4 \times 10^3/\mu\text{L}$ ) y anemia (8,6 g/dL) que requiere la administración de transfusiones sanguíneas y de factor estimulante de granulocitos. Además la analítica refleja valores elevados de ferritina (5851 ng/mL) y un empeoramiento de su función hepática, con aumento de la bilirrubina hasta 34,1 mg/dL. A los dos días del ingreso el paciente es trasladado a UCI por disnea e hipotensión. Bajo sospecha de síndrome hemofagocítico, se realiza una punción de médula ósea, revelando esta aislados de histiocitos con hemofagocitos.

Se decide suspender tratamiento antiviral completo, solicitándose serología para herpes simple, varicela-zoster, herpesvirus-6, parvovirus, citomegalovirus, virus Epstein-Barn y hemocultivos para descartar *Mycobacterium tuberculosis*, dado que el paciente presentaba antecedentes de tuberculosis latente con tratamiento incompleto debido al desarrollo de toxicidad hepática por isoniazida. Todos estos resultados fueron negativos.

Durante sus estancia se decide iniciar tratamiento con antibioterapia de amplio espectro y corticoides a dosis de 1 mg/kg /día (dosis total = 80 mg), manteniéndose la dosis completa durante 15 días y reduciendo posteriormente la dosis gradualmente. El paciente mejora de



estado en UCI e inicia de nuevo tratamiento antiviral esta vez solo con ribavirina (400 mg/día) más sofosbuvir (400 mg/día). Se observó una mejoría sintomática del paciente, con desaparición de fiebre y reducción plasmática de ferritina (2663 ng/mL) y triglicéridos (256 mg/dL). A los trece días de iniciar el tratamiento con corticoides se repitió la punción de medula ósea descartándose la presencia de hemofagocitos. Dado el deterioro analítico y el grado de disfunción de injerto, el paciente fue incluido en lista de espera a trasplante. Mantuvo buen estado general aunque continuo con plaquetopenia grave y aumento progresivo de las enzimas hepáticas y bilirrubina, falleciendo al mes a cause de una peritonitis bacteriana previa al trasplante.

El síndrome hemofagocítico constituye una entidad grave con elevado riesgo de mortalidad. Aunque su patogenia no es del todo conocida<sup>2</sup>, se han identificado ciertos factores genéticos responsables de la aparición de este síndrome que, junto a una serie de factores desencadenantes de una estimulación del sistema inmune tales como infecciones o la administración de ciertos fármacos, pueden generar una activación incontrolada de macrófagos histiocíticos. Este defecto genético en la estimulación del sistema inmune se ha relacionado con un defecto en la activación de citoquinas, asociándose a un aumento de los niveles de citoquinas circulantes, tales como interleucinas, TNF o prostaglandinas<sup>1</sup>.

La pancitopenia asociada a síndrome hemofagocítico ha sido descrita tras el uso de distintos fármacos: gluco péptidos, trimetoprim-sulfametoxazol y fármacos antiepilépticos, destacando fenitoína<sup>3-5</sup>.

Los interferones constituyen un grupo de compuestos con capacidad de estimular el sistema inmune. Los efectos adversos que se asocian con mayor importancia al tratamiento antiviral con Peg-interferon alfa son estados depresivos y toxicidad hematológica<sup>6</sup>. No obstante, la aparición de síndrome hemofagocítico debida al inicio del tratamiento frente al VHC aún no ha sido descrita en la literatura.

El resultado del análisis de causalidad, empleando la escala de probabilidad establecida por Naranjo<sup>7</sup>, encontró la relación entre la administración del fármaco y síndrome hemofagocítico como posible. No se ha demostrado con absoluta certeza que peg-interferón alfa sea el agente desencadenante de este síndrome. No obstante, la secuencia temporal, la ausencia de infecciones y la capacidad de los interferones para estimular la respuesta inmune (células *Natural Killer* y macrófagos) hacen pensar que este fármaco pueda desencadenar este síndrome. Además, la readministración de ribavirina y sofosbuvir sin la administración de peg-interferón alfa y la no reaparición del síndrome apuntan a la implicación de este último como posible desencadenante del mismo. La plaquetopenia no llegó a recuperarse, no pudiendo discri-

minarse del deterioro de la función del órgano trasplantado. No obstante la segunda punción de la médula si confirmó la recuperación del síndrome.

No existe un tratamiento específico para el síndrome hemofagocítico. La ciclosporina, por su papel supresor de la función de linfocitos T, las dosis altas de corticoides y las inmunoglobulinas se han mostrado eficaces en distintos casos publicados<sup>1</sup>. Además, las transfusiones sanguíneas, el uso de factores estimulantes de granulocitos y el soporte respiratorio suelen ser medidas necesarias en estos pacientes. Parece además necesario aplicar rápidamente e tratamiento para evitar un desenlace fatal.

Este caso muestra que la administración de peg-interferón alfa 2a podría estar implicado en la aparición de síndrome hemofagocítico. Por tanto, cabe sospechar de la aparición de este síndrome en aquellos pacientes que presenten pancitopenia tras el inicio de la terapia antiviral frente al VHC. El caso presentado fue notificado al centro regional de farmacovigilancia. La notificación de sospechas de acontecimientos adversos por fármacos no descritas en la literatura es una herramienta fundamental para establecer nuevas asociaciones causales entre la aparición de manifestaciones clínicas y administración de fármacos.

## Bibliografía

- Herrero Hernández A, Ramírez Jiménez S, García Martín F, Martínez Valverde A. [Hemophagocytic syndromes]. *An Esp Pediatr.* 1998;49(3):230-6.
- Weitzman S. Approach to hemophagocytic syndromes. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2011;2011:178-83.
- Gümü H, Kumanda S, Per H, Karakükçü M. Hemophagocytic syndrome associated with high-dose lamotrigine. *Pediatr Int.* 2007;49(5):672-3.
- Lambotte O, Costedoat-Chalumeau N, Amoura Z, Piette JC, Cacoub P. Drug-induced hemophagocytosis. *Am J Med.* 2002;112(7):592-3.
- Rawanduzy A, Sarkis A, Rovit RL. Severe phenytoin-induced bone marrow depression and agranulocytosis treated with human recombinant granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. *Case report. J Neurosurg.* 1993;79(1):121-4.
- Pegasys®. Ficha Técnica. Disponible en <http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines>.
- Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther.* 1981;30:239-45.

Jesús Ruiz Ramos

Xxxxx

xxxxx

\* Autor para correspondencia.  
Correo electrónico: jrzmrs@gmail.com  
(Jesús Ruiz Ramos).

Recibido el 21 de septiembre de 2013; aceptado el 25 de noviembre de 2013.

DOI: 10.7399/FH.2014.38.1.1129

## Déficit parcial de ornitín-carbamil-transferasa. A propósito de un caso



### *Partial deficiency of ornithine transcarbamylase. A case report*

*Sr. Director:*

#### Introducción

Los desórdenes del ciclo de la urea, con una incidencia estimada de 1:8.000, se deben a una alteración en la eliminación de amonio o en la síntesis de arginina con afectación del ciclo de Krebs<sup>1</sup>. La deficiencia de una de las enzimas de la ureagénesis o el fallo de transporte de sus metabolitos provoca la síntesis inadecuada de urea y acumulación de amonio en todas las células del organismo. El déficit de ornitín carbamil transferasa (OCT) es el más frecuente caracterizado por un amplio espectro de presentaciones clínicas<sup>2</sup>.

El síntoma principal es la hiperamonemia que se puede presentar después del nacimiento o a cualquier edad. Este síntoma puede conducir a la muerte o a discapacidad neurológica severa.

Los pacientes afectados de OCT requieren restricciones proteicas y una mínima descompensación puede suponer un riesgo para la vida y con ello el desencadenamiento de medidas urgentes<sup>1</sup>.

El problema de esta enfermedad rara es que debido a su presentación clínica, que resulta bastante inespecífica, no es reconocida por los profesionales, con lo cual su diagnóstico suele ser tardío.

#### Descripción del caso

Mujer de 66 años, con antecedentes de hipertensión arterial, diabetes mellitus y artritis reumatoide. Fue ingresada en 2008 por episodios fluctuantes de alteraciones de la consciencia, disfasia y signos de disfunción neuronal en ausencia de tratamiento previo con valproato y sin datos de hepatopatía crónica. Se realizaron test de sobrecarga pro-

teica y de sobrecarga de alopurinol, que resultaron positivos, manifestando una intensa hiperamonemia. Tras ello se consideró un cuadro compatible con "Portadora de deficiencia parcial de OCT". Las analíticas realizadas mostraron cifras de amonio persistentemente elevadas. Neurología realizó seguimiento hasta que en 2009 se interrumpió.

En febrero de 2013 acude a urgencias por nuevo episodio de déficit neurológico, con disartria, ataxia, fluctuación del nivel de consciencia y alteración de las funciones sensoriales, acompañado de incontinencia fecal y vómitos. Refiere aumento de la ingesta de lácteos recomendado por un presunto diagnóstico de osteoporosis reciente.

Las alteraciones analíticas al ingreso fueron: amonio 154 µg/dl, plaquetas 533.000/µl, pH venoso 7,46 y bicarbonato 21,9 mmol/l. El resto de los parámetros analíticos resultaron normales. La evolución de las cifras de amonio durante el ingreso se muestra en la tabla 1.

Se suspendió todo aporte de proteínas. Se estabilizó el estado de la paciente con aporte de soluciones hipertónicas de glucosa, suplementadas con insulina de acción rápida por tratarse de una paciente diabética, para frenar el catabolismo y propiciar el anabolismo.

Como medicación de emergencia se prescribió arginina intravenosa, benzoato sódico intravenoso y carnitina intravenosa<sup>2-4</sup>. Dicha medicación intravenosa no es de disponibilidad habitual en un hospital de tercer nivel y se recurrió a la petición de un préstamo a un hospital de referencia de la Comunidad de Madrid. Hasta conseguir dicha medicación, el Servicio de Farmacia suministró arginina sobres (7 g/8 h), carnitina ampollas bebibles (1 g/8 h), ambos medicamentos comercializados y elaboró papelillos de benzoato sódico (4 g/8 h), este último a partir de materia prima de la cual disponía por atender otro caso de metabolopatía.

Se obtuvo un descenso inicial de los niveles de amonio, lo cual permitió no requerir el inicio del tratamiento intravenoso. Posteriormente las cifras de amonio volvieron a subir, pero como la paciente se mantuvo estable y consciente, se decidió mantener el tratamiento oral. Se añadió lactulosa y un complejo vitamínico enriquecido en vitamina B, minerales y oligoelementos.

La evolución posterior fue satisfactoria por lo que se dio de alta a la paciente en el séptimo día de ingreso y se programaron revisiones periódicas en el Servicio de Neurología.

El tratamiento farmacológico crónico pautado al alta fue: arginina sobres 7 g/12 h, fenilbutirato sódico comprimidos 1.500 mg/8 h, carnitina ampollas bebibles 1 g/

**Tabla 1.** Evolución de los niveles de amonio durante el ingreso

	Días/horas						
	Día 1/ 12:21	Día 2/ 06:02	Día 2/ 19:16	Día 3/ 11:59	Día 4/ 09:06	Día 6/ 09:39	Día 7/ 09:29
Niveles amonio (µg/dl)	154	93	239	159	249	111	192

8 h y polivitamínico 1 comprimido/8 h. Paralelamente el Servicio de Nutrición proporcionó instrucciones precisas para una adecuada restricción proteica y recomendó suprimir la ingesta de productos de composición desconocida.

## Comentario

El déficit de OCT se caracteriza por un amplio espectro de presentaciones clínicas, desde las más severas hasta formas aparentemente asintomáticas<sup>1</sup>.

En la etapa neonatal los casos son fácilmente diagnosticados basándose en hallazgos bioquímicos, mientras que el diagnóstico se complica en casos de aparición tardía. En la mayoría de pacientes de sexo femenino, y en algunos de sexo masculino, la mutación aparece de novo y la madre no es portadora de la enfermedad. El diagnóstico se confirma identificando la mutación del ADN, aunque aproximadamente en el 20% de los pacientes la mutación no es identificada con técnicas estándar<sup>1,5</sup>.

La hiperamonemia y el exceso de glutamina parecen ser las causas desencadenantes de la encefalopatía con que se manifiestan los trastornos de la ureagénesis. Otros parámetros bioquímicos alterados son: baja arginina y citrulina plasmáticas y elevado ácido orótico y orotidina en orina. Se considera hiperamonemia significativa un valor de amonio plasmático >150  $\mu\text{mol/L}$  durante el período neonatal y >80  $\mu\text{mol/L}$ , posteriormente.

Las hiperamonemias leves o moderadas pueden acompañarse de rechazo del alimento, vómitos, mareos, ataxia, irritabilidad y espasticidad, compatibles con el caso que se presenta. Elevaciones superiores de amonio pueden asociarse a convulsiones, letargia, apnea y coma<sup>2</sup>. Éste último fue presentado por el paciente en un ingreso precedente.

El tratamiento de elección de emergencia consiste en arginina intravenosa 250-500 mg/kg/24 h (aminoácido esencial en este tipo de pacientes), quelantes de amonio (fenilacetato sódico intravenoso 250-500 mg/kg/24 h y benzoato sódico intravenoso 5,5 g/m<sup>2</sup>/24 h) y carnitina intravenosa 100 mg/Kg/24h (recomendada en presentaciones agudas)<sup>1-4</sup>.

Es fundamental vigilar el aporte excesivo de líquidos que, junto con el elevado aporte de sodio por parte de los quelantes de amonio, podría conducir a cambios osmolares que facilitan el edema cerebral. Por otra parte, un efecto secundario frecuente con el uso de quelantes a altas dosis es la hipopotasemia<sup>6</sup>. La eliminación de la ingesta proteica no debe prolongarse más de 48 h. Debe reincorporarse el aporte exógeno de proteína de forma ligera y escalonada, puesto que un régimen prolongado sin proteínas favorecerá la movilización de proteína endógena<sup>7</sup>.

Una vez estabilizada la situación, el tratamiento crónico consiste en arginina 100-150 mg/kg/día dividido en 3-4 dosis y quelantes de amonio (benzoato 250 mg/kg/día en 3-4 tomas hasta 500 mg/kg/día y fenilbutirato 250 mg/kg/día hasta 600 mg/kg/día). La dosificación de dichos fármacos se ajustará en base a la situación basal del paciente en cuestión.

El fenilacético, tiene olor desagradable, que lo hace poco apropiado para su utilización oral de forma crónica. Por ello, se utiliza el fenilbutírico que es mejor tolerado<sup>2</sup>. Por otra parte, el empleo de carnitina, utilizada en situaciones agudas, es controvertido.

Para el control del estreñimiento se aconseja dieta rica en fibra así como tratamiento con lactulosa, si fuese necesario, para limitar la absorción intestinal de amonio. Los complejos vitamínicos enriquecidos en vitamina B, minerales y oligoelementos, especialmente antioxidantes, como el selenio, compensan las carencias originadas por las restricciones dietéticas.

En caso de comienzo de fiebre o vómitos, se debe reducir la ingesta proteica 50% y mantener la ingesta calórica utilizando un preparado especial energético sin proteínas.

Ante la presencia de signos clínicos que agraven el estado general, es crucial concienciar a los pacientes de acudir al hospital<sup>2</sup>.

## Bibliografía

- Haberle J, Boddaert N, Burlina A, Chakrapani A, Dixon M, Huemer M, et al. Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders. *Orphanet J Rare Dis* [Internet] 2012. [acceso 4 de octubre de 2013]; 7:32. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3488504/>
- Pintos Morell G, Vilaseca Busca MA, Briones Godino P, Sanjurjo Crespo P. Protocolo de diagnóstico y tratamiento de los trastornos del ciclo de la urea. [Internet] Asociación Española para el estudio de los errores congénitos del metabolismo. [acceso 29 de julio de 2013]. Disponible en: <http://ae3com.eu/recursos-protocolo.php>
- BIMDG. British Inherited Metabolic Disease Group [Internet]. Urea Cycle Disorder and Hyperammonaemia; 2012; [acceso 7 de octubre de 2013] Disponible en: <http://www.bimdg.org.uk/protocols/documents.asp?o=2&tid=1>
- Lee B. Urea cycle disorders: Clinical features and diagnosis. [Internet]. Waltham (MA): UpToDate; 2013 [acceso 3 de octubre de 2013]. Disponible en: [http://www.uptodate.com/contents/urea-cycle-disorders-clinical-features-and-diagnosis?detectedLanguage=en&source=search\\_result&translation=Urea+cycle+disorders&search=Urea+cycle+disorders&selectedTitle=1%7E41&provider=noProvider](http://www.uptodate.com/contents/urea-cycle-disorders-clinical-features-and-diagnosis?detectedLanguage=en&source=search_result&translation=Urea+cycle+disorders&search=Urea+cycle+disorders&selectedTitle=1%7E41&provider=noProvider)
- Yamaguchi S, Brailey LL, Morizono H, Bale AE, Tuchman M. Mutations and polymorphisms in the human ornithine transcarbamylase (OTC) gene. *Hum Mutat* 2006;27(7):626-632.
- Wilcken B. Problems in the management of urea cycle disorders. *Mol Genet Metab* 2004;81 Suppl 1:S86-91.
- Lee B, Singh RH, Rhead WJ, Sniderman King L, Smith W, Summar ML. Considerations in the difficult-to-manage urea cycle disorder patient. *Crit Care Clin*. 2005;21(4 Suppl):S19-25.

M. Pellicer Corbí, C. Herranz Muñoz, G. Baldominos Utrilla, M. Fernández-Pacheco García-Valdecasas

*Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Príncipe de Asturias. España.*

\* Autor para correspondencia.  
Correo electrónico: [marta.pellicer@salud.madrid.org](mailto:marta.pellicer@salud.madrid.org)  
(Marta Pellicer Corbí).

Recibido el 3 de agosto de 2013; aceptado el 27 de noviembre de 2013.  
DOI: 10.7399/FH.2014.38.1.1117

## Encefalopatía hiperamonémica en un paciente tratado con 5-fluorouracilo



### *Hyperammonemic encephalopathy in a patient treated with 5-fluorouracil*

*Sr. Director:*

El 5-fluorouracilo (5-FU) es un fármaco antineoplásico ampliamente utilizado en el tratamiento de tumores sólidos formando parte de diferentes esquemas de tratamiento a diferentes dosis y tiempos de infusión. Sus reacciones adversas más frecuentes incluyen mielosupresión, alteraciones gastrointestinales (nauseas, vómitos, diarrea, mucositis) y alopecia. La toxicidad neurológica es poco frecuente y se puede presentar tanto de forma aguda como diferida. La encefalopatía hiperamonémica (EH) secundaria a 5-FU es un efecto adverso que debido a su baja frecuencia de aparición, es poco conocido y puede no ser fácilmente recordado por los profesionales sanitarios. Su incidencia se ha cifrado en un 5,7% entre aquellos pacientes que reciben 5-FU en infusión continua (IC) a altas dosis (>2.600 mg/m<sup>2</sup> por semana)<sup>1</sup>. Aunque es una reacción adversa grave y se han comunicado casos con desenlace mortal, su pronóstico puede ser bueno si se establece el diagnóstico y se empieza con el tratamiento adecuado de forma precoz<sup>2</sup>. Por ello, resulta de interés para los profesionales sanitarios revisar sus causas, diagnóstico, pronóstico y tratamiento.

### Descripción del caso

Varón de 64 años, fumador y bebedor habitual, diagnosticado de adenocarcinoma de sigma moderadamente diferenciado. Se decidió iniciar tratamiento con quimioterapia (QT) adyuvante (esquema FOLFOX-6 m). La analítica inicial del paciente fue normal y recibió el primer ciclo de QT a las siguientes dosis: oxaliplatino 136 mg (85 mg/m<sup>2</sup>); folínico 640 mg (400 mg/m<sup>2</sup>); 5-FU 640 mg (400 mg/m<sup>2</sup>) y 5-FU 3.840 mg (2.400 mg/m<sup>2</sup>) IC en 46 h. A las 48 h del inicio del ciclo ingresó en urgencias por cuadro de desorientación y vómitos, siendo diagnosticado de deterioro de la función renal secundario a deshidratación por vómitos, presentando mejoría clínica tras el tratamiento de rehidratación. Quince días después, y tras presentar datos analíticos dentro de la normalidad (excepto valores ligeramente aumentados de neutrófilos y GPT), recibió el segundo ciclo de QT a las mismas dosis. A las 24 horas fue ingresado en urgencias por desorientación, agitación psicomotriz y disminución del nivel de consciencia. El paciente había presentado sudoración pro-

fusa en su domicilio pero no vómitos, nauseas ni otras toxicidades. La analítica reveló un aumento marcado de urea 81 mg/dl (10-50 mg/dl), lactato 7,09 mmol/L (0-1,8 mmol/L) y amonio 256 micromol/L (0-50 micromol/L), GPT 107 u/L (0-41) y GOT 59 U/L (0-37) y pCO<sub>2</sub> 28 mmHg (38-51 mmHg). Se descartó infección concomitante y la exploración neurológica reveló desorientación en espacio y tiempo, afasia, no respuesta a órdenes y antigua hemiparesia derecha. Se descartó isquemia aguda, alteraciones del líquido cefalorraquídeo y el electroencefalograma fue compatible con encefalopatía hepática o metabólica. Al tratamiento inicial de sueroterapia se añadió lactulosa, paromomicina y se suspendió el tratamiento con QT. El paciente mejoró a los 2 días del inicio del tratamiento recuperando el nivel de consciencia y fue capaz de mantener una conversación coherente. Cuatro días más tarde ya no hubo signos de encefalopatía y los parámetros analíticos se normalizaron. El diagnóstico final tras excluir otras posibles causas fue de encefalopatía grado IV en paciente con hepatopatía crónica por consumo de alcohol desencadenado por 5-FU. En cuanto al tratamiento oncológico se decidió suspender la QT adyuvante y se iniciaron revisiones periódicas.

### Comentarios

La hiperamonemia relacionada con la QT es un efecto adverso poco frecuente que se ha descrito tanto en pacientes con tumores hematológicos, más frecuentemente durante un periodo de neutropenia profunda tras QT o trasplante de médula ósea, como en pacientes con tumores sólidos tratados con 5-FU. En los casos clínicos publicados de EH debida a 5-FU, la hiperamonemia suele ir acompañada de aumento de ácido láctico e hipocapnia en paralelo<sup>1</sup>. El inicio se sitúa más frecuentemente entre 10-30 horas, incluso 5 días, del comienzo de la infusión y la media de duración después de suspender 5-FU se sitúa en 15 horas (rango 3-72 horas)<sup>1,2</sup>.

Los criterios diagnósticos de EH secundario a tratamiento con 5-FU incluyen: a) desarrollo de encefalopatía durante o poco tiempo después de la administración de 5-FU; b) exclusión de otros factores metabólicos o físicos que pueden alterar el nivel de consciencia como hiperglucemia, hipoglucemia, azotemia, fallo hepático, alteración de electrolitos en sangre, sepsis, tumores SNC; c) exclusión de otros medicamentos concomitantes que pudieran causar hiperamonemia<sup>1,3</sup>.

Aunque los mecanismos fisiopatológicos de EH aún no se han establecido, se sugiere que durante la infusión rápida de altas dosis de 5-FU se produce una acumulación transitoria de sus metabolitos. Estos metabolitos son capaces de inhibir el ciclo de Krebs y como consecuencia queda afectado el ciclo de la urea, lo que resulta finalmente en hiperamonemia que puede inducir encefalopatía<sup>1-5</sup>. La deficiencia enzimática de dihidropirimidin-des-hidrogenasa (DPD) también puede producir cuadros de

toxicidad neurológica aunque en estos casos la neurotoxicidad suele ir acompañada de otros efectos adversos graves (mielosupresión y toxicidad gastrointestinal).

La EH secundaria a 5-FU está mayoritariamente descrita asociada a la infusión de altas dosis de 5-FU, pero también se han publicado casos de toxicidad a dosis más bajas<sup>4</sup>. La administración de altas dosis, por si sola, no parece constituir un factor de riesgo independiente del desarrollo de EH, si no que deben existir otros factores de riesgo precipitantes<sup>3</sup>. Los factores que pueden precipitar esta reacción incluyen azotemia, disfunción hepática, infecciones, deshidratación, estreñimiento<sup>2,3</sup>, o incluso un nivel bajo de triglicéridos<sup>1</sup>. La producción de amonio depende de la dosis de 5-FU, por lo que dosis más bajas con ausencia de factores de riesgo en los siguientes ciclos podrían no tener el mismo efecto tóxico<sup>2,4,5</sup>.

El tratamiento, que debe iniciarse tan pronto como se sospeche la existencia de EH, incluye la suspensión de la administración de 5-FU, la administración de lactulosa y neomicina o paromomicina y corregir los factores de riesgo precipitantes.

En el caso presentado el paciente recibió una dosis alta de 5-FU (5FU 2.400 mg/m<sup>2</sup> IC 46 h) y como factores precipitantes el paciente presentó deshidratación y hepatopatía crónica. La EH se desarrolló un día después del inicio de la IC de 5-FU, los síntomas y su duración, así como las alteraciones en los parámetros analíticos fueron similares a lo descrito en otros casos publicados.

No se realizó determinación de DPD, aunque no se consideró probable que el paciente presentara deficiencia enzimática ya que no desarrolló otra toxicidad relacionada con la administración de 5-FU. A pesar de la gravedad del cuadro el paciente se recuperó tras la instauración del tratamiento adecuado. Tras aplicar el algoritmo de Karch y Lasagna se valoró la relación causal como probable. Esta reacción adversa ha sido comunicada al Centro Regional de Farmacovigilancia correspondiente mediante tarjeta amarilla.

## Declaración de publicación preliminar

Este trabajo no ha sido publicado anteriormente.

## Conflicto de intereses

Los autores de este trabajo declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. Yeh KH, Cheng AL. High-dose 5-fluorouracil infusional therapy is associated with hyperammonaemia, lactic acidosis and encephalopathy. *Br J Cancer*. 1997;75(3):464-5.
2. Liaw CC, Wang HM, Wang CH, Yang TS, Chen JS, Chang HK, Lin YC, Liaw SJ, Yeh CT. Risk of transient hyperammonemic encephalopathy in cancer patients who received continuous infusion of 5-fluorouracil with the complication of dehydration and infection. *Anticancer Drugs*. 1999 March;10(3):275-81.
3. Nott L, Price TJ, Pittman K, Patterson K, Fletcher J. Hyperammonemia encephalopathy: an important cause of neurological deterioration following chemotherapy. *Leuk Lymphoma*. 2007 September;48(9):1702-11.
4. Kim YA, Chung HC, Choi HJ, Rha SY, Seong JS, Jeung HC. Intermediate dose 5-fluorouracil-induced encephalopathy. *Jpn J Clin Oncol*. 2006 January;36(1):55-9.
5. Chen CT, Ho CL. 5-Fluorouracil-induced Hyperammonemic Encephalopathy-A case report and literature review. *J Med Sci*. 2012; 32(6):305-7.

N. Barrueco, A. Such Díaz, J. Sáez de la Fuente y I. Escobar

*Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Infanta Leonor. Madrid.*

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: nelida.barrueco@salud.madrid.org  
(Nelida Barrueco Fernández).

Recibido el 28 de septiembre de 2013; aceptado el 5 de diciembre de 2013.

DOI: 10.7399/FH.2014.38.1.1144



DOI:10.7399/FH.2014.38.1.7267

## Revisores de originales publicados 2013

El Comité de Redacción de Farmacia Hospitalaria agradece a todas las personas que a lo largo del año 2013 han colaborado de manera desinteresada en realizar revisión por pares de los artículos recibidos. A continuación se relacionan los revisores que han participado activamente en la revisión de los artículos publicados en la revista durante el año 2013:

Nombre	Apellidos	Centro de trabajo
Carmelo	Aguirre Gómez	Hospital Galdakao-Usansolo - Unidad de Farmacovigilancia de la Comunidad Autónoma Vasca
Azucena	Aldaz	Clínica Universitaria de Navarra - Farmacia
José María	Alonso Herreros	Hospital General Universitario Reina Sofía (Murcia) - Farmacia
Hector	Alonso Ramos	Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín
Manuel	Alós Almiñana	Hospital Clínico Universitario de Valencia. Servicio de Farmacia Hospitalaria.
Padilla	Ana	Servicio de Farmacia de Área, Departamento Valencia - Clínico. Malvarrosa.
Irene	Aquerreta González	Clínica Universitaria de Navarra. Pamplona
María José	Arrizabalaga Arrizabaldo	Osi Debabarrena. Hospital de Mendaro - Farmacia
Rocio	Asensi Díez	Hospital Regional Universitario de Málaga.
María Dolores	Aumente Rubio	Hospital Universitario Reina Sofía (Córdoba). Servicio de Farmacia
Teresa	Aznar	Js Farmacia. Hospital Universitario Sant Joan d'Alacant
Gemma	Baldominos Hupa	Hospital Príncipe de Asturias. Servicio de Farmacia (F.E.A y Doctora)
Teresa	Bermejo Vicedo	Jefe del Servicio de Farmacia del Hospital Ramon y Cajal
Amparo	Burgos San José	Hospital General Universitario de Alicante - Farmacia
Fernando	Busto Fernández	Complejo Hospitalario Universitario A Coruña - Farmacia
Gerardo	Cajaraville Ordoñana	Fundación Onkologikoa. Servicio de Farmacia
Beatriz	Calderón Hernanz	Hospital Son Llatzer - Farmacia
Betsabé	Cáliz Hernández	Hospital Carlos Haya. Málaga
Miguel Ángel	Calleja Hernández	Hospital Virgen De Las Nieves - Farmacia
Carlos	Campillo Artero	Servei de Salut de les Illes Balears
Daniel	Cardona Pera	Servicio de Farmacia, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona
Javier	Carrera	Hospital Dr. Moliner
Elisa	Cavero	Centro Sociosanitario La Florida. Alicante
Ana Cristina	Cercós Lletí	Hospital Universitario Dr. Peset, Servicio De Farmacia
Mercedes	Cervera	Hospital Universitario Son Espasses. Palma de Mallorca
Mónica	Cholvi Llovell	Servicio de Farmacia del Hospital Son Llàtzer
Ana	Clopés Estela	Instituto Catalán de Oncología - Farmacia
Lucía	Cortejoso Fernández	Servicio de Farmacia. Hospital General Universitario Gregorio Marañón.
Natalia	Creus Baró	Hospital Clinic - Farmacia
Maria del Carmen	Davila Pousa	Complexo Hospitalario de Pontevedra
Ana	De Lorenzo Pinto	Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid
M.ª Sacramento	Díaz Carrasco	Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca
Raúl	Díez Fernández	Hospital Univ. de Getafe - Farmacia
Vicente	Escudero Vilaplana	Hospital General Universitario Gregorio Marañón
Jaime	Espin	Phd, Profesor, Escuela Andaluza de Salud Pública

## Revisores de originales publicados 2013

Nombre	Apellidos	Centro de trabajo
Francisco José	Farfán Sedano	Jefe de Servicio Farmacia. Hospital Universitario de Fuenlabrada
Vicente	Faus Felipe	Agencia Sanitaria Costa del Sol - AIG Farmacia y Nutrición
Begoña	Feal Cortizas	Servicio de Farmacia, Complejo Hospitalario Universitario A Coruña
Elia	Fernandez Villalba	Servicio de Farmacia, Residencia para mayores dependientes La Cañada
Eduarne	Fernandez De Gamarra	Farmacéutica Adjunta, Servicio de Farmacia, Hospital de la Santa Creu I Sant Pau, Barcelona
Luis Carlos	Fernández Lisón	Complejo Hospitalario de Cáceres - Farmacia
Rafael	Ferriols Lisart	Hospital Clínico Universitario de Valencia
Dolores	Fraga	Hospital General La Mancha Centro. Alcázar de San Juan (Ciudad Real)
Milagros	García Peláez	Parc Taulí - Farmacia
María José	García Sánchez	Universidad de Salamanca - Facultad De Farmacia
Raquel	García Sánchez	Hospital General Univ. Gregorio Marañón - Servicio De Farmacia
M <sup>a</sup> Victoria	Gil Navarro	Hospital Gral. Virgen Del Rocío
M <sup>a</sup> Ángeles	Gil Lemus	Hospital de Cruces - Farmacia
Alvaro	Gimenez Manzorro	Servicio de Farmacia. Hospital General Universitario Gregorio Marañón (Madrid)
Jordi	Ginés Rubio	Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca
Lourdes	Girona Brumós	Hospital Universitari Vall D'hebron - Jefe de Sección de Farmacia. Área de Traumatología
Sonia	Gonzalez Costas	Servicio de Farmacia. Complejo Hospitalario Universitario de Vigo
María Del Puy	Goyache Goñi	Hospital 12 de Octubre. Madrid - Farmacia
Santiago	Grau Cerrato	Servicio de Farmacia, Hospital del Mar, Universitat Autònoma de Barcelona.
María Dolores	Guerrero Aznar	Hospital Virgen Macarena - Farmacia
Jose María	Gutierrez Urbon	Complejo Hospitalario Universitario A Coruña
Francisco	Hidalgo Correas	Hospital Universitario Severo Ochoa - Farmacia
Olatz	Ibarra Barrueta	Hospital de Galdakao-Usansolo, Farmacia
Ángela	Idoipe Tomás	Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Miguel Servet
Rocio	Jimenez Galan	Hospital Universitario de Valme
Juan Carlos	Juarez	Centro de Información de Medicamentos. Servicio de Farmacia. Hospital Universitari Vall D'hebron
M. <sup>a</sup> Jesús	Lamas Díaz	Jefe de Servicio. Complejo Hospitalario Universitario de Santiago.
Alicia	Lazaro Lopez	Hospital Universitario de Guadalajara
Eduardo	López Briz	Hospital Universitario La Fe - Farmacia
Paula	López Vázquez	Sergas - Conselleria de Sanidad de Galicia
Luis	Margusino Framinan	Complejo Hospitalario Universitario A Coruña
Roberto	Marín Gil	Servicio Andaluz de Salud
Esther	Marquez Saavedra	S. Farmacia - Hospital Reina Sofía, Cordoba
María Luisa	Martín Barbero	Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid
Maite	Martín Conde	Servicio de Farmacia, Hospital Clínic Barcelona
Cecilia	Martínez Fernández-Llamazares	Hospital G. U. Gregorio Marañón
Noemi	Martinez Lopez De Castro	Farmacéutica Adjunta del Servicio de Farmacia del Área de Gestión Integrada De Vigo
María José	Martínez Bengoechea	Hospital de Galdakao - Farmacia
Jose Manuel	Martinez Sesmero	Hospital Virgen de La Salud de Toledo (S. Farmacia)
Iciar	Martinez-Lopez	Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Son Espases
Javier	Merino Alonso	Hospital Nuestra Sra. de la Candelaria - Farmacia
Ana	Mínguez Martí	Unidad Multidisciplinar Estudio y Tto. del Dolor, Hospital General Universitario de Valencia
Emilio	Molina Cuadrado	Hospital Torrecárdenas. Almería
Teresa	Molina García	Hospital Universitario de Getafe
Belén	Montañés	Servicio de Farmacia. Hospital General de Castellón
Emilio	Monte	Hospital La Fe - Farmacia
M <sup>a</sup> Estela	Moreno	Hosp- Sta. Creu i Sant Pau - Servei de Farmàcia
Ramón	Morillo Verdugo	Hospital Universitario de Valme. Sevilla

## Revisores de originales publicados 2013

Nombre	Apellidos	Centro de trabajo
Alicia	Mosquera Torre	Hospital Clínico Universitario. Santiago de Compostela. La Coruña
Rosario	Olivera Fernandez	Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra
Juan Pablo	Ordovás Baines	Servicio de Farmacia del Hospital Universitario Dr. Peset, Valencia
Ana	Ortega Eslava	Clínica Universidad de Navarra - Farmacia
Luis	Ortega Valín	Hospital de León - Farmacia
Juan José	Ortiz De Urbina González	Complejo Asistencial Universitario de León
María José	Otero López	Complejo Asistencial Universitario de Salamanca - Servicio de Farmacia
Adolfo	Paradela Carreiro	Complejo Hospitalario Universitario Vigo
Sagrario	Pernia	Hospital General Universitario Gregorio Marañón - Pharmacy
Guadalupe	Piñero Corrales	Complejo Hospitalario Universitario Vigo
María Teresa	Pozas Del Río	Hospital Infantil Universitario Niño Jesús
María	Queralt Gorgas	Hospital Parc Taulí. Sabadell. Barcelona
Esperanza	Quintero	Hospital General de Riotinto. Área de Gestión Sanitaria Norte de Huelva
Teresa	Requena Caturla	Subdirección de Análisis de Costes. Servicio Madrileño de Salud
Eva	Roma	Hospital Univ. La Fe
Rosa M. <sup>a</sup>	Romero Jiménez	Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Servicio de Farmacia
Cristina	Roure Nuez	Directora de Farmacia Integral, Consorci Sanitari de Terrassa
Núria	Rudi	Servei de Farmàcia, Hospital de Sabadell, Corporació Sanitària Parc Taulí
Javier	Saez de la Fuente	Servicio de Farmacia. Hospital Infanta Leonor, Madrid.
Ferran	Sala Piñol	Hospital Germans Trias i Pujol - Farmacia
Rosario	Santoloya Perrín	Hospital Príncipe de Asturias - Farmacia
María Dolores	Santos Rubio	Hospital Virgen del Rocío - Farmacia
Javier	Sanz Valero	Universitat Miguel Hernández
Mariola	Sirvent Ochando	Clínica Vistahermosa - Farmacia
Enrique	Soler Company	Hospital Arnau de Vilanova
Dolors	Soy Muner	Hospital Clinic - Farmacia
María	Tordera Baviera	Hospital Univ. La Fe
María Teresa	Torrecilla Junyent	Hospital Clínico Universitario de Valencia - Farmacia
Marisol	Ucha Sanmartín	Complejo Hospitalario Universitario de Vigo (Eoxi Vigo)
Cristina	Vazquez Lopez	Gerencia de Gestión Integrada de Vigo
Amparo	Vázquez Polo	Servicio de Farmacia. Hospital Universitari Politècnic La Fe. Valencia
José Manuel	Ventura Cerdá	Hospital Dr. Peset
Isabel	Villar Fernández	Hospital Miguel Servet - Farmacia

DOI:10.7399/FH.2014.38.1.7268

### INFORME SOBRE EL PROCESO EDITORIAL INTERNO DE LA REVISTA EN 2013

N.º trabajos recibidos:	244
N.º trabajos Aceptados:	91
N.º medio de revisores por artículo:	2,15
Tiempo medio de recepción a revisión (días):	17,65
Tiempo medio en realizarse revisiones (días):	20,94
Tiempo medio aceptación/publicación (días):	33,08