



## Artículos especiales

- 389 **Buenas prácticas para el uso seguro de las bolsas tricamerales de nutrición parenteral**  
*M. Sirvent, M.V. Calvo, J.C. Pérez-Pons, I. Rodríguez-Peñín, E. Martí-Bonmatí, A. Vázquez, R. Romero, CL. Crespo y P. Tejada, en representación del Grupo de Nutrición Clínica de la SEFH.*

## Originales

- 398 **Causas y factores asociados a los errores de conciliación en servicios médicos y quirúrgicos**  
*L. Rentero, C. Iniesta, E. Urbietta, M. Madrigal y M. D. Pérez*
- 405 **Factores relacionados con la adecuación del tratamiento farmacológico en pacientes pluripatológicos**  
*M. Galván Banqueri, E.R. Alfaro Lara, M. Rincón Gómez, P.C. Rivas Covas, M.D. Vega Coca y M.D. Nieto Martín*
- 411 **Experiencia clínica en cambio de opioides en el tratamiento del dolor crónico no oncológico**  
*F. J. López-Pérez, A. Mínguez-Martí, E. Vicario-Sánchez, A. Pastor-Clérigues, J. Sanfeliu-García y M. P. Ortega-García*
- 418 **Análisis coste-utilidad de la triple terapia con telaprevir en pacientes con hepatitis C no tratados previamente**  
*María Butí, Blanca Gros, Itziar Oyagüez, Raúl J Andrade, Miguel A. Serra, Juan Turnes y Miguel A. Casado*
- 430 **Implantación de un procedimiento de conciliación terapéutica al ingreso hospitalario por el servicio de urgencias**  
*Elena Urbietta Sanz, Abel Trujillano Ruiz, Celia García-Molina Sáez, Sonia Gallego Puyol, Carmen Caballero Requejo y Pascual Piñera Salmerón*

## Revisiones

- 438 **Revisión Sistemática de la evidencia de efectos proarrítmicos de domperidona en infantes**  
*Lucía Caraballo, Gabriel Molina, Darío Weitz, Laura Piskulic, Aylén Avila y Marta Marzi*

## Cartas al director

- 445 **Grave prolongación del intervalo QT por venlafaxina**  
*Noelia Rubio Álvaro, Pilar Tejedor Prado, Francisco José Hidalgo Correas y Benito García Díaz*
- 446 **Uso de anakinra en un caso de fiebre mediterránea familiar**  
*Elena Ferris Villanueva, María García Coronel y Rocío Guerrero Bautista*
- 448 **Efectividad y seguridad de tocilizumab en una paciente con orbitopatía de graves**  
*Lourdes Gómez Rodríguez, Manuel Jesús Cárdenas Aranzana y Carmen Avilés Mora*





# Farmacia HOSPITALARIA

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

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

#### Directora

Dra. Guadalupe Piñeiro Corrales

#### Responsable Área Publicaciones de la S.E.FH.

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.FH.

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 5.  
Septiembre-Octubre 2014

### Artículos especiales

- 389 Buenas prácticas para el uso seguro de las bolsas tricamerales de nutrición parenteral  
*M. Sirvent, MV. Calvo, JC. Pérez-Pons, I. Rodríguez-Penín, E. Martí-Bonmatí, A. Vázquez, R. Romero, CL. Crespo y P. Tejada, en representación del Grupo de Nutrición Clínica de la SEFH.*

### Originales

- 398 Causas y factores asociados a los errores de conciliación en servicios médicos y quirúrgicos  
*L. Rentero, C. Iniesta, E. Urbieto, M. Madrigal y M. D. Pérez*
- 405 Factores relacionados con la adecuación del tratamiento farmacológico en pacientes pluripatológicos  
*M. Galván Banqueri, E.R. Alfaro Lara, M. Rincón Gómez, P.C. Rivas Covas, M.D. Vega Coca y M.D. Nieto Martín*
- 411 Experiencia clínica en cambio de opioides en el tratamiento del dolor crónico no oncológico  
*F. J. López-Pérez, A. Mínguez-Martí, E. Vicario-Sánchez, A. Pastor-Clérigues, J. Sanfeliu-García y M. P. Ortega-García*
- 418 Análisis coste-utilidad de la triple terapia con telaprevir en pacientes con hepatitis C no tratados previamente  
*María Buti, Blanca Gros, Itziar Oyagüez, Raúl J Andrade, Miguel A. Serra, Juan Turnes y Miguel A. Casado*
- 430 Implantación de un procedimiento de conciliación terapéutica al ingreso hospitalario por el servicio de urgencias  
*Elena Urbieto Sanz, Abel Trujillano Ruiz, Celia García-Molina Sáez, Sonia Gallego Puyol, Carmen Caballero Requejo y Pascual Piñera Salmerón*

### Revisiones

- 438 Revisión Sistemática de la evidencia de efectos proarrítmicos de domperidona en infantes  
*Lucía Caraballo, Gabriel Molina, Darío Weitz, Laura Piskulic, Aylén Avila y Marta Marzi*

### Cartas al director

- 445 Grave prolongación del intervalo QT por venlafaxina  
*Noelia Rubio Álvaro, Pilar Tejedor Prado, Francisco José Hidalgo Correas y Benito García Díaz*



## Sumario *(cont.)*

Volumen 38. Número 5.  
Septiembre-Octubre 2014

- 446 Uso de anakinra en un caso de fiebre mediterránea familiar  
*Elena Ferris Villanueva, María García Coronel y Rocío Guerrero Bautista*
- 448 Efectividad y seguridad de tocilizumab en una paciente con orbitopatía de graves  
*Lourdes Gómez Rodríguez, Manuel Jesús Cárdenas Aranzana y Carmen Avilés Mora*



# Farmacia HOSPITALARIA

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

## Contents

Volume 38. Number 5.  
September-October 2014

### Special articles

- 389 Best practices for the safe use of parenteral nutrition multi-chamber bags  
*M. Sirvent, MV. Calvo, JC. Pérez-Pons, I. Rodríguez-Penín, E. Martí-Bonmatí, A. Vázquez, R. Romero, CL. Crespo and P. Tejada, en representación del Grupo de Nutrición Clínica de la SEFH.*

### Originals

- 398 Causes and factors associated with reconciliation errors in medical and surgical services  
*L. Rentero, C. Iniesta, E. Urbieto, M. Madrigal and M. D. Pérez*
- 405 Factors related with the appropriateness of pharmacological treatment in polypathological patients  
*M. Galván Banqueri, E.R. Alfaro Lara, M. Rincón Gómez, P.C. Rivas Covas, M.D. Vega Coca and M.D. Nieto Martín*
- 411 Clinical experience in opioid switch for noncancer chronic pain treatment  
*F. J. López-Pérez, A. Mínguez-Martí, E. Vicario-Sánchez, A. Pastor-Clérigues, J. Sanfeliu-García and M. P. Ortega-García*
- 418 Cost-utility analysis of triple therapy with telaprevir in treatment-naïve hepatitis C patients  
*María Butí, Blanca Gros, Itziar Oyagüez, Raúl J Andrade, Miguel A. Serra, Juan Turnes and Miguel A. Casado*
- 430 Implementation of a therapeutic reconciliation procedure at admission by the emergency department  
*Elena Urbieto Sanz, Abel Trujillano Ruiz, Celia García-Molina Sáez, Sonia Gallego Puyol, Carmen Caballero Requejo and Pascual Piñera Salmerón*

### Reviews

- 438 Proarrhythmic effects of domperidone in infants: a systematic review  
*Lucía Caraballo, Gabriel Molina, Darío Weitz, Laura Piskulic, Aylén Avila and Marta Marzi*

### Letters to the editor

- 445 Serious QT interval prolongation associated with velafaxine administration  
*Noelia Rubio Álvaro, Pilar Tejedor Prado, Francisco José Hidalgo Correas and Benito García Díaz*



## Contents *(cont.)*

Volume 38. Number 5.  
September-October 2014

- 446 Anakinra in a case of fever familial Mediterranean  
*Elena Ferris Villanueva, María García Coronel and Rocío Guerrero Bautista*
- 448 Effectiveness and safety of tocilizumab in corticoid refractory Graves' Orbitopathy  
*Lourdes Gómez Rodríguez, Manuel Jesús Cárdenas Aranzana and Carmen Avilés Mora*



## Artículos especiales

# Buenas prácticas para el uso seguro de las bolsas tricamerales de nutrición parenteral

M. Sirvent<sup>1</sup>, MV. Calvo<sup>2</sup>, JC. Pérez-Pons<sup>3</sup>, I. Rodríguez-Penín<sup>4</sup>, E. Marti-Bonmatí<sup>5</sup>, A. Vázquez<sup>6</sup>, R. Romero<sup>7</sup>, CL. Crespo<sup>8</sup> y P. Tejada<sup>9</sup>, en representación del Grupo de Nutrición Clínica de la SEFH.

<sup>1</sup>Clinica Vistahermosa. Alicante. <sup>2</sup>Hospital Universitario de Salamanca. Salamanca. <sup>3</sup>Hospital Son Llatzer. Mallorca. <sup>4</sup>Hospital Arquitecto Marcide. Área Sanitaria de Ferrol. La Coruña. <sup>5</sup>Hospital General Universitario de Valencia. Valencia. <sup>6</sup>Hospital La Fe. Valencia. <sup>7</sup>Hospital Universitario Gregorio Marañón. Madrid. <sup>8</sup>Hospital Ntra. Sra. de Guadalupe. La Gomera. <sup>9</sup>Hospital Central de la Cruz Roja. Madrid. España.

Colaboradores: Nuria Bosacoma, Patricia Bravo, Isabel Caba, Daniel Cardona, Mercedes Cervera, Carlos Crespo, Jose Javier Elizondo, Carmen Fraile, Sonsoles García, Vicente Gimeno, Pilar Gomis, Juan González, Emilio Ibáñez, Natividad Lago, Luis Pedraza, Guadalupe Piñero, Carmen Ripa, Juan Carlos Ruiz, María Sagalés, Mónica Sanmartín, Joaquín Santana, Roberto Santos, Neus Sunyer, Cristina Vázquez, Alberto Villa, Lucía Villamayor.

### Resumen

La seguridad del paciente es un aspecto clave de la asistencia sanitaria. La Nutrición Parenteral está incluida en la lista de medicamentos de alto riesgo del ISMP, siendo su uso apropiado un elemento esencial para maximizar su efectividad y minimizar el riesgo potencial de errores asociados con su empleo.

Las bolsas tricamerales presentan numerosas ventajas frente a las elaboradas en los Servicios de Farmacia. Sin embargo, su aparente simplicidad puede inducir a un uso inadecuado de las mismas, al asumir que su utilización requiere considerar menos aspectos, incrementando con ello el riesgo potencial de errores. Por este motivo, el Grupo de Nutrición Clínica de la SEFH consideró necesario elaborar una relación de buenas prácticas para el uso seguro de las bolsas tricamerales de NP. Estas recomendaciones están basadas en prácticas globalmente aceptadas para disminuir los errores con el empleo de NP.

### PALABRAS CLAVE

Nutrición parenteral; Bolsas tricamerales; Seguridad; Buenas prácticas

Farm Hosp. 2014;38(5):389-397

### Best practices for the safe use of parenteral nutrition multi-chamber bags

#### Abstract

Patient security is one of the key aspects of the Health-System. Parenteral Nutrition is included in the ISMP's list of high-alert medication, being its appropriate use an essential element in maximizing effectiveness while minimizing the potential risk of errors associated with its use.

Multi-chamber bags offer several advantages versus pharmacy bespoke bags. However, their apparent simplicity may induce to misuse, assuming their use requires limited consideration, thus increasing the risk of potential errors. For this reason, the Spanish Society of Hospital Pharmacist's Clinical Nutrition Group considered it essential to develop a list of safety practices regarding the use of parenteral nutrition multi-chamber bags. These recommendations are based on practices globally accepted to diminish errors in PN therapy.

### KEYWORDS

Parenteral nutrition; Multi-chamber bags; Safety; Best practices.

Farm Hosp. 2014;38(5):389-397

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: msirvento@telefonica.net (M. Sirvent).



## Introducción

En términos de calidad de la asistencia sanitaria, la seguridad del paciente, además de ser un objetivo ético, es considerada como un aspecto clave y de primer orden desde el punto de vista sanitario, económico y humano. En el año 2004 la Organización Mundial de la Salud (OMS) puso en marcha el Programa para la Seguridad del Paciente, con el propósito de coordinar, difundir y acelerar las mejoras en materia de seguridad del paciente<sup>1</sup>. Desde entonces ha sido creciente el interés de las autoridades e instituciones sanitarias por los programas de mejora de la seguridad del paciente, desarrollándose diferentes estrategias encaminadas a proporcionar una asistencia sanitaria cada vez más segura<sup>2</sup>.

La Nutrición Parenteral (NP) es considerada como una terapia de alto riesgo, tanto por su complejidad galénica y el riesgo de contaminación microbológica, como por la elevada probabilidad de que se produzcan errores en su proceso de utilización<sup>3,4</sup>. El uso apropiado de esta terapia constituye un elemento esencial para maximizar su efectividad, al mismo tiempo que se minimiza el riesgo potencial de efectos adversos asociados con su empleo. Por otro lado, para prevenir que los errores humanos alcancen de hecho al paciente, resulta imprescindible definir medidas concretas que promuevan un entorno seguro que minimice el riesgo de daño.

El Institute for Safe Medication Practices (ISMP) incluye a la NP entre los medicamentos con mayor susceptibilidad de inducir o generar errores, considerándola como un *medicamento de alto riesgo*<sup>5</sup>. Los *medicamentos de alto riesgo* son aquellos que, cuando se utilizan incorrectamente, presentan un riesgo elevado de causar daños graves o incluso mortales a los pacientes. Los errores asociados a estos medicamentos no implican que se produzcan con mayor frecuencia, sino que, en caso de producirse el error, las consecuencias para los pacientes suelen revestir una mayor gravedad. Es por ello que estos medicamentos se encuentran entre los objetivos prioritarios de los programas de seguridad clínica.

Desde hace unos años se han introducido en el mercado las bolsas tricamerales de NP. Estas presentaciones "listas para usar" presentan una serie de ventajas frente a las elaboradas tradicionalmente en los Servicios de Farmacia, entre las que cabe destacar las siguientes<sup>4,6-8</sup>:

- No requieren condiciones de conservación especiales, mientras no se mezclen sus componentes.
- Simplifican la trazabilidad del medicamento, por cuanto la bolsa de NP se identifica con un único número de lote.
- Es posible conocer la caducidad de la fórmula una vez mezclados e incorporados todos los micronutrientes.
- Disponen de estudios de estabilidad que definen las cantidades máximas de electrolitos que pueden incorporarse sin que aparezcan incompatibilidades de carácter físico-químico entre sus componentes.

- Se conoce la estabilidad de la mezcla con la incorporación de farmaconutrientes como la glutamina.
- Presentan menor probabilidad de errores en la elaboración por omisión o exceso de nutrientes, así como de contaminación microbológica de la mezcla al requerir un menor número de manipulaciones.
- Mejoran la eficiencia del proceso al reducir el tiempo empleado en la elaboración.
- Fácil disponibilidad, al estar en stock.
- Facilitan la asignación de costes por paciente.

A pesar de sus múltiples ventajas, la utilización de estas fórmulas de NP no está exenta de riesgos. El hecho de que solo sea necesario romper los sellos y mezclar sus componentes para que se disponga de forma fácil y rápida de una NP, le confiere una importante facilidad en su empleo. Esta aparente simplicidad puede inducir a un uso inadecuado e incontrolado de las mismas, al asumir que su utilización requiere considerar menos aspectos, incrementando con ello el riesgo potencial de errores relacionados con el empleo y la manipulación de la NP.

En España diversos organismos han emitido recomendaciones para potenciar la seguridad en el manejo de los medicamentos de alto riesgo<sup>9,10</sup>. Entre las medidas aconsejadas destaca la necesidad de que los centros sanitarios dispongan, como uno de los elementos clave, de una relación de buenas prácticas concretas para mejorar la seguridad en el uso de estos medicamentos.

Conscientes del riesgo asociado con el uso inadecuado de las bolsas tricamerales, y en consonancia con los programas de mejora de seguridad del paciente, el Grupo de Nutrición Clínica de la SEFH ha elaborado una relación de buenas prácticas para el uso seguro de las bolsas tricamerales de NP.

## Antecedentes

En la actualidad diversas organizaciones e instituciones líderes en seguridad del paciente han propuesto medidas para mejorar la seguridad en el manejo de medicamentos de alto riesgo<sup>10-13</sup>. Con carácter general, se recomienda que se introduzcan prácticas orientadas a reducir los errores de medicación en todas las etapas que componen el proceso de utilización de los medicamentos. Las prácticas sugeridas están basadas en tres principios clave de seguridad<sup>9,14,15</sup>:

1. Reducir o eliminar la posibilidad de que los errores ocurran, mediante prácticas como la implantación de barreras que impidan la generación de errores, la estandarización de los medicamentos de alto riesgo, o el retirar o limitar las existencias de los medicamentos de alto riesgo de los botiquines de las unidades de hospitalización, entre otras muchas medidas.
2. Hacer visibles los errores cuando ocurren para actuar antes de que alcancen al paciente, mediante la

implantación de controles en los procedimientos de trabajo que permitan detectar e interceptar los errores (validación de la prescripción, listas de comprobación,..).

3. Minimizar las consecuencias de los errores cuando fallen las medidas anteriores y los errores alcancen al paciente, a través de la modificación de los procedimientos de trabajo para reducir la gravedad de los efectos adversos causados.

Basados en estos principios, algunos medicamentos ya han sido objeto de recomendaciones específicas, como las soluciones concentradas de potasio intravenoso<sup>16-18</sup>, anticoagulantes orales o insulina<sup>19</sup>.

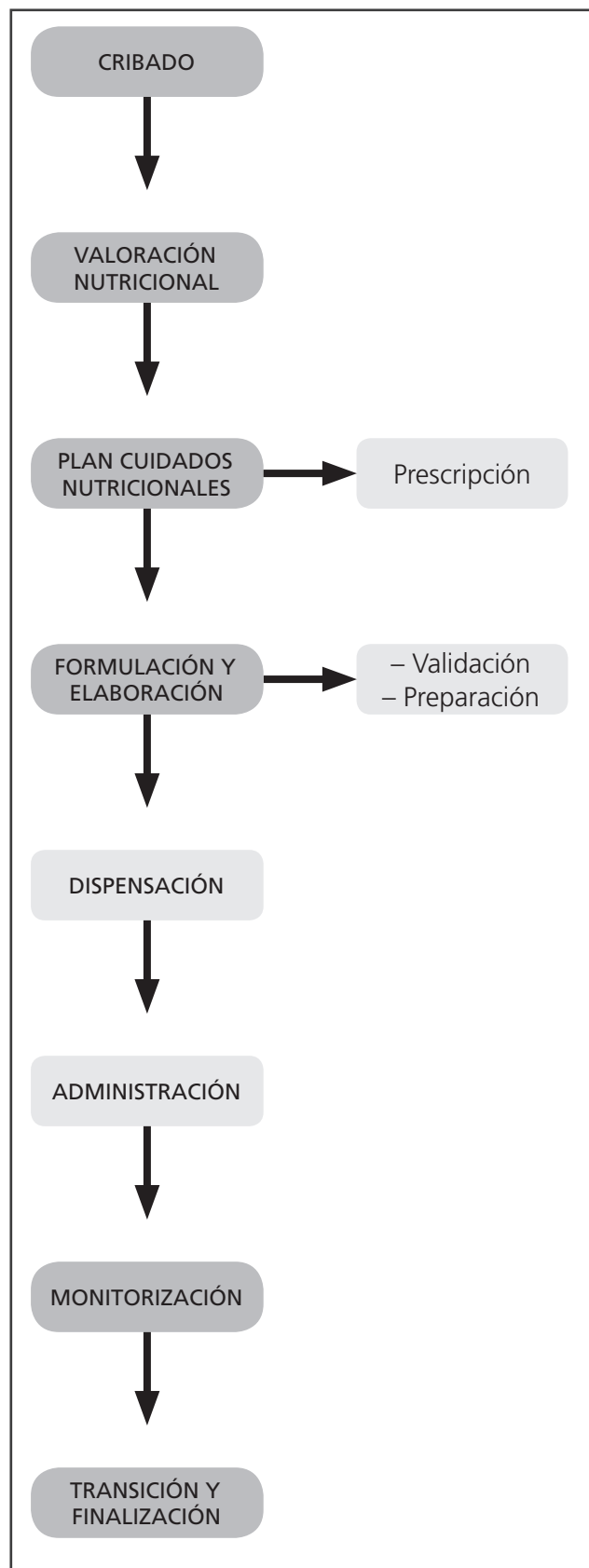
La Nutrición Parenteral, por su condición de medicamento de alto riesgo, también ha sido objeto de numerosas recomendaciones dirigidas a mejorar la seguridad en su empleo, recogidas en estándares de práctica, directrices y recomendaciones de seguridad<sup>3,20-23</sup>. Las bolsas tricamerales de NP podrían tener un mayor riesgo potencial de que su uso no se realice conforme a las anteriores recomendaciones de seguridad. Así, una encuesta realizada en varios hospitales del Reino Unido reveló que en el 42.7% de pacientes que recibieron bolsas tricamerales no se incorporaron micronutrientes, en su mayoría utilizadas como fórmulas de inicio<sup>24</sup>. Al hilo de estos resultados, el British Pharmaceutical Nutrition Group elaboró unas recomendaciones sobre cuándo y cómo debían de utilizarse estos productos<sup>25</sup>.

## Metodología

Se constituyó un grupo de trabajo integrado por 10 farmacéuticos del Grupo de Nutrición Clínica de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, todos ellos expertos y conocedores del tema a tratar.

Empleando una metodología de trabajo virtual, en una primera fase se procedió a analizar los puntos críticos del proceso de utilización de la NP que pudieran presentar un mayor riesgo potencial asociado al empleo de las bolsas tricamerales de NP. Para ello se aplicó de forma parcial la metodología del Análisis Modal de Fallos y Efectos (AMFE)<sup>26</sup>. El AMFE es una técnica inductiva de análisis de riesgos que permite estudiar los riesgos asistenciales derivados de un proceso o producto, analizando los posibles fallos, sus causas y las consecuencias que podrían provocar en caso de que ocurran. Básicamente es una herramienta que permite detectar áreas vulnerables en un proceso, y tomar medidas para evitar o reducir la frecuencia de los fallos o minimizar sus consecuencias. Esta metodología ya ha sido aplicada por diversos autores como herramienta de mejora continua en diferentes etapas del proceso de utilización de medicamentos<sup>27-33</sup>.

Posteriormente se realizó un análisis estructurado y sistemático para identificar aquellos aspectos asociados con un mayor riesgo de fallos potenciales que pudieran



**Figura 1.** Etapas del proceso de soporte nutricional especializado. Se resaltan los puntos críticos asociados con mayor riesgo de fallos potenciales con el empleo de bolsas tricamerales de NP.

ocurrir con el uso de las bolsas tricamerales, las posibles causas y sus potenciales efectos o consecuencias. Para determinar los fallos potenciales junto con sus posibles causas se emplearon diferentes herramientas: recomendaciones y documentos de consenso sobre el uso seguro de la NP, tormenta de ideas entre los miembros del grupo y diagrama de Ishikawa (causa-efecto). En el caso de que para un modo de fallo se identificaran varias causas, cada una de ellas se analizó por separado. Cuando para un mismo fallo se identificaron varios efectos potenciales (consecuencias no deseadas), únicamente se indicó el más grave de ellos.

No se procedió a calcular el Índice de Prioridad de Riesgo, como última etapa del AMFE, dado que el objetivo del trabajo no era el identificar los fallos con mayor riesgo de daño para priorizar las acciones correctoras.

En una segunda fase, los resultados obtenidos tras la aplicación del AMFE sirvieron como punto de partida para elaborar de forma consensuada unas recomendaciones concretas dirigidas a eliminar las causas de los fallos en su origen, es decir, orientadas a reducir o evitar la probabilidad de ocurrencia y la gravedad de los fallos detectados.

Finalmente, este documento fue sometido a una evaluación complementaria por el resto de miembros del Grupo de Nutrición Clínica de la SEFH.

## Resultados del análisis modal de fallos y efectos

Los elementos que componen el proceso de provisión del Soporte Nutricional Especializado, del que forma parte la Nutrición Parenteral, se recogen en la Figura 1. En ésta aparecen resaltados los puntos críticos que se seleccionaron por considerar que eran más susceptibles de presentar mayor riesgo de fallos asociados al empleo de bolsas tricamerales: prescripción, validación farmacéutica, elaboración, dispensación y administración. A continuación se presentan los resultados del análisis de riesgo realizado en cada uno de ellos, indicando el modo de fallo (riesgo detectado), causas, efectos y acción sugerida (estrategia de prevención) para prevenir o minimizar los problemas de seguridad.

### Prescripción

La prescripción adecuada y segura es un primer paso crítico y un componente esencial en el proceso de utilización de la NP. La prescripción segura y racional de una NP se produce como resultado de definir previamente el plan de soporte nutricional más apropiado a cada paciente, y requiere de amplios conocimientos sobre requerimientos energético-proteicos, macronutrientes y micronutrientes, equilibrio hidroelectrolítico y metabolismo ácido-base. La adaptación de los aportes de nutrientes a las necesidades individuales de los pacientes con

NP se relaciona con la obtención de mejores resultados clínicos.

*Riesgo 1:* La elección de una fórmula normalizada del catálogo de dietas de NP, o el diseño de una fórmula individualizada, requiere de un determinado nivel de conocimientos sobre soporte nutricional.

Las NP tricamerales pueden transmitir una sensación de mayor facilidad en su manejo, lo que se asocia con un *mayor riesgo de ser utilizadas sin disponer de los conocimientos suficientes para un manejo seguro del soporte nutricional especializado*. Por consiguiente, existe un *mayor riesgo de que su uso pueda no ajustarse a las recomendaciones clínicas*.

#### Causa:

Desconocimiento de las repercusiones nutricionales y metabólicas derivadas del empleo de una fórmula de NP no adecuada para la situación clínica y las necesidades del paciente.

#### Efecto:

- Mayor incidencia de efectos adversos asociados al uso inadecuado de la NP.
- Pérdida de eficacia del soporte nutricional.

#### Estrategia de prevención:

Formación específica en soporte nutricional especializado como elemento clave en la prevención de riesgos en la prescripción de la NP (errores de prescripción, sobreutilización de la NP, sobre/infraalimentación).

*Riesgo 2:* Al tratarse de un producto comercializado podría prescribirse con mayor facilidad junto con el resto del tratamiento farmacológico del paciente, de forma similar al de la fluidoterapia intravenosa. Existe un mayor riesgo de que esto impida que pueda valorarse la adecuación de la fórmula a las necesidades del paciente y a la vía de acceso.

#### Causa:

Circuito de prescripción diferente al habitual de la NP.

#### Efecto:

- Mayor incidencia de efectos adversos asociados al uso inadecuado de la NP.
- Pérdida de eficacia del soporte nutricional.

#### Estrategia de prevención:

Realizar la prescripción de las NP tricamerales con el mismo procedimiento estandarizado de solicitud del resto de fórmulas de NP, que debería cumplir los siguientes requisitos<sup>3,21</sup>:

1. Prescripción electrónica asistida (PEA) empleando programas específicos de prescripción de NP, como método preferente.
2. Impreso normalizado o electrónico de solicitud de NP en adultos, con los siguientes atributos:
  - Recoge los parámetros demográficos del paciente (nombre y apellidos, historia clínica, edad, localización), posibles alergias, diagnóstico, indicación de NP, parámetros antropométricos (peso y talla), y la existencia de disfunción orgánica que aconseje el uso de una fórmula especial o de especiales requerimientos de nutrientes.
  - Indica la vía de acceso, la fecha y la duración de la administración.
  - Incluye todos los componentes con el formato y orden con que aparecen en la etiqueta del producto terminado.
  - Todos los componentes se expresan en cantidades totales diarias, incluido el volumen de la mezcla. No se utilizan porcentajes de macronutrientes.
  - Proporciona información del intervalo de dosificación estándar de todos los nutrientes y aditivos.
  - Incluye la identificación del prescriptor.

### Validación farmacéutica

En el circuito de utilización de medicamentos el 56% de los errores se originan en el proceso de prescripción<sup>34</sup>. Afortunadamente, los errores en la prescripción se detectan en el proceso de validación farmacéutica, evitando con ello que alcancen al paciente. La NP, al igual que el resto de medicamentos, está sujeta al mismo tipo de errores. Si se obvia el proceso de validación farmacéutica, el riesgo reside en que el error de prescripción no es interceptado y puede alcanzar al paciente, lo que podría tener consecuencias fatales.

Las mezclas de NP, como cualquier otro medicamento, deben ser validadas por el farmacéutico para verificar la adecuación:

- a. de su composición a la situación clínica del paciente,
- b. de los aportes de nutrientes a las necesidades nutricionales individuales del mismo,
- c. del acceso vascular a las características de la fórmula.

Errores en el cálculo de los requerimientos nutricionales se asocian con importantes consecuencias metabólicas y clínicas para el paciente; tanto la sobrealimentación como el aporte insuficiente de nutrientes pueden conducir a un empeoramiento de su situación clínica. Por otro lado, aportes excesivos de potasio u osmolaridad superior a la aconsejada, entre otros, constituyen problemas frecuentes asociados con la vía de acceso. Además de estos aspectos clínicos, la validación de la NP debe contemplar la compatibilidad de los diferentes componentes y la estabilidad de la mezcla final<sup>3,35</sup>.

Por consiguiente, la validación farmacéutica, tanto de aspectos clínicos como galénicos, constituye una etapa crítica del proceso de utilización de la NP; obviar esta parte del proceso se ha traducido en errores y daño para el paciente<sup>3,36-38</sup>.

*Riesgo 1:* Existe un riesgo mayor de que durante el proceso de utilización de las tricamerales se obvie la etapa de la validación farmacéutica, siendo administradas directamente al paciente. En esta situación cualquier error en la prescripción (indicación inapropiada, omisión, exceso o aporte insuficiente de nutrientes, o relacionado con el acceso venoso) alcanza directamente al paciente, eliminando cualquier posibilidad de detección precoz y actuación consiguiente.

### Causa:

- No dispensar de forma individualizada las bolsas desde el Servicio de Farmacia, sino distribuir directamente las bolsas a las unidades de hospitalización desde otros departamentos o servicios del hospital.
- Disponer de bolsas tricamerales en el stock de medicación de las unidades asistenciales, con objeto de facilitar el inicio del soporte nutricional durante los fines de semana o fuera de los horarios establecidos para el inicio de la misma.

### Efecto:

- Mayor incidencia de efectos adversos asociados al uso inadecuado de la NP.
- Pérdida de eficacia del soporte nutricional.

### Estrategia de prevención:

- Toda la terapia con NP, incluidas las bolsas tricamerales, tiene que estar sujeta al proceso de validación farmacéutica. En caso de detectar un error, el farmacéutico debe realizar una intervención e informar al médico sobre la mejor opción nutricional para ese paciente.
- Las NP tricamerales, como cualquier otro medicamento, se tienen que dispensar de forma individualizada desde el Servicio de Farmacia a las unidades asistenciales.
- No deben existir NP tricamerales en el stock de las dotaciones de medicamentos de las unidades de hospitalización.

### Preparación

Las bolsas tricamerales de NP son fórmulas nutricionalmente incompletas que requieren la incorporación diaria de micronutrientes esenciales (vitaminas y oligoelementos), así como, en ocasiones, ajustar su contenido en electrolitos a las necesidades de los pacientes. La estabilidad físico-química y microbiológica de las mezclas constituye

un elemento de extraordinaria importancia en términos de seguridad y efectividad del soporte nutricional parenteral<sup>3,39</sup>. La incorporación de aditivos a las mezclas de NP en un ambiente no-estéril lleva asociado un mayor riesgo de errores y de contaminación de la fórmula, introduciendo por tanto un elevado riesgo potencial de morbilidad y mortalidad de graves consecuencias para el paciente<sup>40</sup>.

La administración de vitaminas y oligoelementos desde el primer día de terapia con NP constituye un elemento esencial en el uso seguro de este tipo de terapia. En los pacientes hospitalizados subsidiarios de NP es frecuente encontrar situaciones carenciales de micronutrientes, que pueden agravarse como consecuencia de una administración inadecuada, de un aumento en las pérdidas o requerimientos, o por alteraciones en su metabolismo. Así, es ampliamente conocido el déficit de micronutrientes en situaciones tales como cirugía bariátrica, postoperatorio de cirugía mayor abdominal, pacientes gastrectomizados, hiperemesis gravidarum, pacientes transplantados, alcohólicos, cirróticos, pacientes desnutridos, situaciones de malabsorción intestinal, pacientes críticos y estrés oxidativo, y pacientes con pérdidas importantes de fluidos a través de fístulas de alto débito, drenajes, ostomías o úlceras, entre muchas otras situaciones<sup>41-45</sup>. En muchos de estos pacientes considerados de riesgo, la administración de, por ejemplo, tiamina desde el primer día de NP resulta imprescindible para prevenir la aparición de Beri-Beri, acidosis láctica o encefalopatía de Wernicke<sup>46,47</sup>. Otros síndromes y alteraciones pueden acontecer si los requerimientos diarios de vitaminas y oligoelementos no se incluyen como parte del soporte nutricional parenteral desde su inicio<sup>48-52</sup>.

El soporte nutricional parenteral no es un tratamiento urgente, por lo que su inicio fuera de los días laborales o del horario habitual de trabajo raras veces puede justificarse. Esto es así porque el manejo seguro de esta terapia requiere, como paso previo ineludible, la valoración de las necesidades nutricionales y metabólicas del paciente. Con frecuencia las bolsas tricamerales se encuentran en las dotaciones de las unidades de hospitalización para ser utilizadas como "fórmulas de inicio" en las situaciones anteriormente mencionadas (festivos, fines de semana, ...). Estas fórmulas se administran sin la incorporación de micronutrientes, precisamente cuando las primeras 48-72h del inicio de la NP son las de mayor riesgo de aparición de un Síndrome de Realimentación, para cuya prevención se aconseja administrar tiamina incluso desde el día anterior al inicio de la NP<sup>47</sup>.

Por consiguiente, la omisión de vitaminas y oligoelementos en la NP es una práctica peligrosa, contraria a todas las recomendaciones actuales y que puede ocasionar daños serios a los pacientes<sup>53</sup>. La dispensación y administración de fórmulas de NP nutricionalmente completas con la incorporación diaria de vitaminas y oligoelementos queda ampliamente recogida en todas las guías, estándares de práctica y recomendaciones clínicas para el uso

seguro del soporte nutricional parenteral, de las sociedades científicas tanto nacionales como internacionales (SENPE, SEFH, NICE, ESPEN, ASPEN)<sup>3,35,54-59</sup>.

#### *Riesgo:*

1. Existe un *riesgo elevado de que las NP tricamerales se utilicen sin la incorporación de los micronutrientes esenciales*.
2. *Mayor riesgo de contaminación microbiológica* en caso de incorporar aditivos en condiciones ambientales inadecuadas.
3. *Mayor riesgo de inestabilidad físico-química* de la mezcla y de alterar la compatibilidad de sus componentes al incorporar electrolitos o medicamentos sin validación farmacéutica previa sobre su estabilidad y compatibilidad.
4. *Mayor riesgo de errores de medicación*, al no quedar recogida en la etiqueta la composición real de la mezcla en caso de incorporar aditivos.

#### *Causa:*

1. Administración directa de la mezcla sin considerar la incorporación de micronutrientes.
2. Manipulación de la fórmula (incorporación de micronutrientes, electrolitos, fármacos) en condiciones ambientales inadecuadas.
3. Incorporación de aditivos a la mezcla sin ninguna supervisión farmacéutica.
4. Incorporar aditivos sin quedar reflejados en la etiqueta identificativa de la mezcla.

#### *Efecto:*

1. Patologías asociadas con el déficit de micronutrientes.
2. Contaminación microbiológica de las NP; bacteriemia asociada a catéter.
3. Pérdida de estabilidad físico-química de la mezcla; administración de precipitados y rotura de la emulsión grasa.
4. Sobredosificación de electrolitos o micronutrientes.

#### *Estrategia de prevención:*

- Dispensar siempre las NP tricamerales con los micronutrientes incorporados. Si el Servicio de Farmacia no dispone de una unidad aséptica para la elaboración de mezclas intravenosas, las NP tricamerales se dispensarán sin realizar ninguna adición a la bolsa, asegurando la administración de todos los micronutrientes necesarios por otra vía.
- La incorporación de cualquier aditivo debe realizarse en las condiciones ambientales adecuadas que minimicen el riesgo de contaminación microbiológica de la fórmula (ambiente estéril, clase 100, cabina de flujo laminar).
- Cualquier aditivación debe ir precedida por una validación galénica.

## Administración

Una parte importante de los errores producidos en el circuito de utilización de medicamentos acontecen en la etapa de administración. Diferentes estudios realizados en pacientes con NP encuentran que entre el 30-35% de los errores detectados ocurren durante la fase de administración<sup>60-62</sup>. Con frecuencia estos errores tienen como origen la falta de adherencia a alguna de las comprobaciones que debe realizarse antes de administrar un medicamento (paciente correcto, fármaco correcto, dosis correcta, vía de administración correcta y tiempo correcto). Este hecho reviste especial gravedad al no existir ninguna barrera que impida que el error cometido alcance al paciente. De hecho se estima que el 98% de los errores de medicación que se producen en la etapa de administración alcanzan al paciente.

El etiquetado de las NP es un aspecto crítico y esencial para comprobar que la composición de la mezcla y la información relativa a su administración coinciden con la información contenida en la prescripción de la NP. Constituye la herramienta necesaria que permite realizar la comprobación final antes de proceder a la administración de la NP. La ausencia de etiquetado en las mezclas de NP impide llevar a cabo uno de los principales procedimientos de enfermería relativos a la administración de la NP<sup>63</sup>.

### Riesgo:

- Mayor riesgo de que se administre una fórmula equivocada.
- Mayor riesgo de administración de una mezcla cuya conservación ha sido inadecuada o bien se encuentra caducada.
- Mayor riesgo de que se administre al paciente equivocado.
- Mayor riesgo de que la administración se realice por una vía incorrecta.
- Mayor riesgo de que se produzca un error en la velocidad de administración.

### Causa:

- Disponer de bolsas tricamerales en el stock de medicación de las unidades asistenciales.
- Carecer las bolsas de etiqueta identificativa.
- Etiquetado incorrecto de las mezclas.

### Efecto:

- Errores en la administración de NP (paciente incorrecto, fórmula errónea, velocidad equivocada).
- Administración de una fórmula con precipitados o rotura de la emulsión lipídica (consecuencias fatales).

### Estrategia de prevención:

- No deben existir NP tricamerales en el stock de las dotaciones de medicamentos de las unidades de hospitalización.
- El almacenamiento y conservación de las bolsas tricamerales debe realizarse en el Servicio de Farmacia, como cualquier otro medicamento.
- La dispensación de las mezclas debe realizarse de forma individualizada para cada paciente desde el Servicio de Farmacia.
- Todas las bolsas deben ir correctamente identificadas y etiquetadas conforme a las recomendaciones internacionales de seguridad<sup>3,21,35</sup>:
  - Identificación y localización del paciente.
  - Composición de la mezcla, en gramos por día para los macronutrientes (adultos) y en mEq, mmol, mcg o mg por día para los micronutrientes (adultos).
  - Calorías aportadas con la fórmula.
  - Volumen y osmolaridad.
  - Fecha de administración y fecha de caducidad.
  - Vía de administración.
  - Velocidad de infusión y tiempo de administración.

## Recomendaciones

Las siguientes recomendaciones emanan de los resultados obtenidos tras aplicar el AMFE al proceso de utilización de bolsas tricamerales de Nutrición Parenteral, y constituyen un conjunto de prácticas generalmente aceptadas para minimizar los errores que puedan acontecer con el empleo de esta modalidad terapéutica.

1. Los centros hospitalarios deben desarrollar estrategias de mejora de la seguridad del paciente, que deben contemplar, entre otros, normas concretas para la prevención de riesgos asociados a la prescripción de Nutrición Parenteral.
2. Los centros hospitalarios deben tener procedimientos específicos que contemplen el empleo correcto y seguro de las bolsas tricamerales de NP en la institución.
3. La prescripción de bolsas tricamerales debe realizarse en el mismo impreso normalizado de solicitud o programa de prescripción electrónica asistida que el resto de las fórmulas de NP.
4. El soporte nutricional parenteral no se considera un tratamiento urgente. No dispensar las NP tricamerales fuera del horario habitual de trabajo de los profesionales especialistas que realizan una correcta valoración del paciente y sus necesidades.
5. Las bolsas tricamerales, como el resto de terapia con NP, tienen que estar sujetas al proceso de validación farmacéutica. No deben emplearse estas mezclas sin que previamente se haya realizado una validación de la seguridad, eficacia y adecuación de las mismas.
6. Los centros hospitalarios deben limitar la disponibili-

dad en las unidades asistenciales de medicamentos de alto riesgo, con el fin de evitar errores graves en su administración. Este criterio se considera una meta internacional de seguridad del paciente en el sistema Joint Commission Internacional, y ha sido incorporado por la OMS entre sus objetivos para mejorar la seguridad del paciente. Siguiendo este criterio, no deben existir NP tricamerales en el stock de las dotaciones de medicamentos de las unidades de hospitalización.

7. Las NP tricamerales, como cualquier otro medicamento, deben dispensarse de forma individualizada desde el Servicio de Farmacia a las unidades asistenciales.
8. En términos de seguridad del paciente es absolutamente imprescindible que la incorporación de electrolitos, oligoelementos o vitaminas a las bolsas tricamerales se realice bajo condiciones estrictas de asepsia, siguiendo los estándares y recomendaciones de buena práctica en la elaboración de mezclas parenterales, y garantizando en todo momento la estabilidad y compatibilidad de sus componentes.
9. Dispensar siempre las NP tricamerales con los micronutrientes incorporados, o bien asegurar su administración por otra vía. En ningún caso incorporar aditivos a la mezcla (micronutrientes, fármacos, electrolitos) en las unidades asistenciales.
10. Todas las bolsas deben ir correctamente identificadas y etiquetadas conforme a las recomendaciones internacionales de seguridad.

## Bibliografía

1. World Health Organization. Patient Safety. World Alliance for Patient Safety. Disponible en: <http://www.who.int/patientsafety/worldalliance/en/>. [Último acceso: 29-05-2014].
2. Seguridad del paciente. Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad. Disponible en <http://www.seguridaddelpaciente.es/>. [Último acceso: 14-6-2014].
3. ASPEN Board of Directors. Task force of revision of safe practices for parenteral nutrition. *Safe practices of parenteral nutrition*. *J Parenter Enteral Nutr* 2004;28(suppl):S39-70.
4. Boullata JL. Overview of the parenteral nutrition use process. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2012;36:105-135.
5. Institute for Safe Medication Practices. ISMP's list of high-alert medications, 2012. Disponible en: <http://www.ismp.org/Tools/high-alertmedications.pdf>. [Último acceso: 05-06-2014].
6. Miller SJ. Commercial premixed parenteral nutrition: is it right for your institution? *Nutr Clin Pract*. 2009;24(4):459-69.
7. Gervasio J. Compounding versus standardized commercial parenteral nutrition product: pros and cons. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2012; 36(2 suppl):40S-41S.
8. Llop JM, Machí JJ, Gracia B, Badía MB, Tubau M, Jódar R. Nutrición parenteral modular: ¿un nuevo concepto?. *Nutr Hosp*. 2007;22:402-9.
9. Prácticas para mejorar la seguridad de los medicamentos de alto riesgo. Instituto para el Uso Seguro de los Medicamentos (ISMP-España). Madrid 2007; Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad y Consumo.
10. Guía de Práctica segura: Manejo de la medicación de alto riesgo. Observatorio para la seguridad del paciente. Junta de Andalucía. Disponible en: [http://www.juntadeandalucia.es/agenciadecalidad-sanitaria/observatorioseguridadpaciente/usoSeguroMedicamentos/documentos/GPS\\_MANEJO\\_MEDICACION\\_ALTO\\_RIESGO\\_VALORADA.pdf](http://www.juntadeandalucia.es/agenciadecalidad-sanitaria/observatorioseguridadpaciente/usoSeguroMedicamentos/documentos/GPS_MANEJO_MEDICACION_ALTO_RIESGO_VALORADA.pdf). [Último acceso: 04-06-2014].
11. The National Quality Forum. *Safe Practices for Better Healthcare: A Consensus Report*. Washington, DC: National Quality Forum; 2003. (Document NQFCR-05-03).
12. American Hospital Association, Health Research and Educational Trust, Institute for Safe Medication Practices. *Pathways for Medication Safety*, 2002.
13. Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organization (JCAHO). 2014 National Patient Safety Goals. Disponible en: [http://www.jointcommission.org/assets/1/6/HAP\\_NPSG\\_Chapter\\_2014.pdf](http://www.jointcommission.org/assets/1/6/HAP_NPSG_Chapter_2014.pdf). [Último acceso: 19-06-2014].
14. Cohen MR, Smetzer JL, Tuohy NR, Kilo CM. High-alert medications: safeguarding against errors. En: Cohen MR, editor. *Medication Errors*. 2nd ed. Washington (DC): American Pharmaceutical Association. 2007: 317-411.
15. Expert Group on Safe Medication Practices. *Creation of a better medication safety culture in Europe: Building up safe medication practices*. 2006. Disponible en: [http://www.coe.int/t/e/social\\_cohesion/soc-sp/medication%20safety%20culture%20report%20e.pdf](http://www.coe.int/t/e/social_cohesion/soc-sp/medication%20safety%20culture%20report%20e.pdf). [Último acceso: 19-06-2014].
16. Recomendaciones para el Uso Seguro del Potasio Intravenoso. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2009. Disponible en: <http://www.seguridaddelpaciente.es/formacion/tutoriales/MS-CD4/>. [Último acceso: 05-06-2014].
17. ISMP Canada, Ontario Hospital Association. *System safeguards to prevent error induced injury with potassium chloride*, 2003.
18. Control de las soluciones concentradas de electrolitos. Soluciones para la seguridad del paciente. 2007; volumen 1, solución 5. Joint Commission International. Organización Mundial de la Salud. Disponible en: <http://www.who.int/patientsafety/solutions/patientsafety/PatientSolutionsSPANISH.pdf>. [Último acceso: 19-06-2014].
19. Institute for Healthcare Improvement. 5 Million lives campaign. *How-to guide: prevent harm from high-alert medications*, 2007.
20. Boullata JI, Gilbert K, Sacks G, Labossiere RJ, Crill C, Goday P, et al. ASPEN Clinical Guidelines: Parenteral Nutrition ordering, order review, compounding, labeling and dispensing. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2014; 38 (3):334-377.
21. Ayers P, Adams S, Boullata J, Gervasio J, Holcombe B, Kraft MD, et al. ASPEN Parenteral Nutrition Safety Consensus Recommendations. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2014; 38 (3):296-333.
22. Calvo MV, García-Rodicio S, Inaraja M, Martínez-Vázquez MJ, Sirvent M, en representación del Grupo de Trabajo de Nutrición de SEFH. Estándares de práctica del farmacéutico de hospital en el soporte nutricional especializado. *Farm Hosp*. 2007;31(3):177-91.
23. Calvo MV, Sirvent M, Caba I, Cervera M, García-Rodicio S, Gómez E, Gomis P, y col, en representación del Grupo de Trabajo de Nutrición de la SEFH. Estándares de práctica del farmacéutico de hospital en el soporte nutricional especializado: desarrollo y criterios de evaluación. *Farm Hosp*. 2009;33(Supl 1):1-80.
24. A mixed bag. An enquiry into the care of hospital patients receiving parenteral nutrition. National Confidential Enquiry into Patient Outcome and Death (NCEPOD). London, 2010. Disponible en: [http://www.ncepod.org.uk/2010report1/downloads/PN\\_report.pdf](http://www.ncepod.org.uk/2010report1/downloads/PN_report.pdf). [Último acceso: 12-06-2014].
25. British Pharmaceutical Nutrition Group. Position statement on the use of multi-chamber parenteral nutrition bags for use in adults patients. Disponible en: [http://www.bpng.co.uk/pdf/BPNG\\_MCB-Bags\\_Position\\_Statement.pdf](http://www.bpng.co.uk/pdf/BPNG_MCB-Bags_Position_Statement.pdf). [Último acceso: 06-06-2014].
26. Bestraten M, Orriols RM, Mata C. NTP 679: Análisis modal de fallos y efectos. AMFE. Instituto de seguridad e higiene en el trabajo. 2004. Ministerio de Trabajo y Asuntos Sociales. Disponible en: [http://www.insht.es/InshtWeb/Contenidos/Documentacion/FichasTecnicas/NTP/Ficheros/601a700/ntp\\_679.pdf](http://www.insht.es/InshtWeb/Contenidos/Documentacion/FichasTecnicas/NTP/Ficheros/601a700/ntp_679.pdf). [Último acceso: 02-06-2014].

27. Delgado E, Alvarez A, Pérez C, Serna J, Rodríguez MA, Bermejo T. Análisis modal de fallos y efectos del proceso de prescripción, validación y dispensación de medicamentos. *Farm Hosp.* 2012;36(1):24-32.
28. Otero MJ, Martín R, Santos B, Puigventós F, Delgado O. Seguridad de medicamentos. Importancia del proceso de selección de medicamentos en la prevención de los errores de medicación. *Farm Hosp.* 2003;27(4):264-70.
29. Lago P, Bizzarri G, Scalzotto F, Parpaiola A, Amigoni A, Putoto G, Perilongo G. Use of FMEA analysis to reduce risk of errors in prescribing and administering drugs in paediatric wards: a quality improvement record. *BMJ Open.* 2012;18:2(6).
30. Bonnabry P, Cingria L, Sadeghipour F, Ing H, Fonzo-Christe C, Pfister R. Use of a systematic risk analysis method to improve safety in the production of paediatric parenteral nutrition solutions. *Qual Saf Health Care.* 2005;14(2):93-8.
31. Adachi W, Lodolce AE. Use of failure mode and effects analysis in improving the safety of i.v. drug administration. *Am J Health Syst Pharm.* 2005; 62(9):917-20.
32. Sheridan-Leos N, Schulmeister L, Harttrant S. Failure mode and effect analysis: a technique to prevent chemotherapy errors. *Clin J Oncol Nurs.* 2006;10:393-8.
33. Wetterneck TB, Skibinski KA, Roberts TL, Kleppin SM, Schroeder ME, Enloe M, et al. Using failure mode and effects analysis to plan implementation of smart .i.v. pump technology. *Am J Health Syst Pharm.* 2006;63:1528-38.
34. Bates DW, Cullen DJ, Laird N, et al. Incidence of adverse drug events and potential adverse drug events. Implications for prevention. *JAMA.* 1995;274:29-34.
35. Gomis P, Rodríguez I, Inaraja MT, Vázquez A, Martínez-Vázquez MJ, Calvo MV, et al. Estandarización del soporte nutricional especializado. Proceso: Formulación y Elaboración. *Farm Hosp.* 2009;33(Supl 1):36-48.
36. Institute for safe medication practices. Mismatches prescribing and pharmacy templates for parenteral nutrition (PN) lead to data entry errors. ISMP Medication Safety Alert! June 28, 2012. Disponible en: <http://www.ismp.org/newsletters/acutecare/showarticle.aspx?id=25>. [Último acceso: 06-06-2014].
37. Institute for safe medication practices. 1.000-Fold overdoses can occur, particularly in neonates, by transposing mcg and mg. ISMP Medication Safety Alert! September 6, 2007. Disponible en: <https://www.ismp.org/newsletters/acutecare/articles/20070906.asp>. [Último acceso: 06-06-2014].
38. Institute for safe medication practices. Another tragic parenteral nutrition compounding error. ISMP Medication Safety Alert! April 21, 2011. Disponible en: <https://www.ismp.org/newsletters/acutecare/articles/20110421.asp>. [Último acceso: 06-06-2014].
39. Mühlebach S, Franken C, Stanga Z, Working group for developing the guidelines for parenteral nutrition of the German Association for Nutritional Medicine. Practical handling of AIO admixtures – Guidelines on Parenteral Nutrition, Chapter 10. *GMS Ger Med Sci.* 2009;7:Doc18.
40. Institute for Safe Medication Practices. Pharmacist supervision is critical for proper preparation of Clinimix multichamber bags. ISMP Medication Safety Alert! Nurse Adviser-Err. 2011; 9(4).
41. Amaya MJ, Vilchez FJ, Campos C, Sánchez P, Pereira JL. Micronutrientes en cirugía bariátrica. *Nutr Hosp.* 2012;27(2):349-361.
42. Siram K, Lonchya VA. Micronutrient supplementation in adult nutrition therapy: practical considerations. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2009;3:548-62.
43. Berger MM, Shenkin A. Vitamins and trace elements: practical aspects of supplementation. *Nutrition.* 2006;22:952-5.
44. Gasteyger C, Suter M, Gaillard RC, Giusti V. Nutritional deficiencies after Roux-en-Y gastric bypass for morbid obesity often cannot be prevented by standard multivitamin supplementation. *Am J Clin Nutr.* 2008;87:1128-33.
45. Heyland D, Dhaliwal R, Suchner U, Berger MM. Antioxidant nutrients: a systematic review of trace elements and vitamins in the critically ill patient. *Intensive Care Med.* 2005;31:327-37.
46. Chadda K, Raynard B, Antoun S, Thyrault M, Nitenberg G. Acute lactic acidosis with Wernicke's encephalopathy due to acute thiamine deficiency. *Intens Care Med* 2002;28:1499.
47. Mehanna HM, Moledina J, Travis J. Refeeding syndrome: what it is, and how to prevent and treat it. *BMJ.* 2008;336:1495-8.
48. Parenteral Nutrition trace element product shortage considerations. American Society for Parenteral and Enteral Nutrition website. [http://www.nutritioncare.org/News/Parenteral\\_Nutrition\\_Trace\\_Element\\_Product\\_Shortage\\_Considerations/](http://www.nutritioncare.org/News/Parenteral_Nutrition_Trace_Element_Product_Shortage_Considerations/). [Último acceso: 05-06-2014].
49. Pramyothin P, Kim DW, Young LS, Wichabnsawakun S, Apovian Cm. Anemia and leukopenia in a long-term parenteral nutrition patient during a shortage of parenteral trace element products in the united states. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2013;37:425-9.
50. Ruktanonchai D, Lowe M, Norton Sa, et al. Zinc deficiency-associated dermatitis in infants during a nationwide shortage of injectable zinc. Washington DC and Houston, Texas, 2012-2013. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2014;63:35-7.
51. Davis C, Javid PJ, Horslen S. Selenium deficiency in pediatric patients with intestinal failure as a consequence of drug shortage. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2014;38:115-8.
52. Institute for Safe Medication Practices. Survey links parenteral nutrition component shortages to adverse outcomes. ISMP Medication Safety Alert! February 13, 2014. Disponible en: <http://www.ismp.org/pressroom/PR20140213-2.pdf>. [Último acceso: 12-06-2014].
53. Martí-Bonmati E, Pérez Feliu A, Valero Tellería A. Adición de vitaminas y oligoelementos a la nutrición parenteral. *Farm Hosp.* 2011;35:96-7.
54. NICE Guidance for Nutricional Support in Adults. London, National Health Service, February 2006.
55. Information to use in the event of an intravenous multivitamin shortage-May 2012: information to use in the event of adult IV multivitamin shortage. American Society for Parenteral and Enteral Nutrition website. <http://www.nutritioncare.org/content.aspx?id=5346>. [Último acceso: 05-06-2014].
56. García de Lorenzo A, Álvarez J, Bermejo T, Gomis P, Piñero L. Micronutrientes en nutrición parenteral. *Nutr Hosp.* 2009;24:152-55.
57. Braga M, Ljungquist O, Soeters P, Fearon K, Weimann A, Bozzetti F. ESPEN Guidelines on parenteral nutrition: Surgery. *Clin Nutr.* 2009;28:378-86.
58. Vázquez A, Calvo MV, Sirvent M, Rodríguez I, Gomis P, Inaraja MT, et al. Estándares de práctica del soporte nutricional especializado. Proceso: Dispensación. *Farm Hosp.* 2009;33(supl 1): 49-50.
59. McClave SA, Martindale RG, Vanek VW, McCarthy M, Roberts P, Taylor B, et al. Guidelines for the provision and assessment of nutrition support therapy in the adult critically ill patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society of Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN). *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2009;33:277-316.
60. Sacks GS, Rough S, Kudsk KA. Frequency and severity of harm of medication errors relates to the parenteral nutrition process in a large university teaching hospital. *Pharmacotherapy.* 2009; 29(8):966-74.
61. Narula P, Hartigan D, Puntis JWL. The frequency and significance of errors related to parenteral nutrition in children. *Proc Nutr Soc.* 2010;69(OCE7):E556.
62. Sacks GS. Safety surrounding parenteral nutrition systems. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2012;36(2):205-225.
63. Boitano M, Bojak S, McCloskey S, McCaul DS, McDonough M. Improving the safety and effectiveness of parenteral nutrition: results of a quality improvement collaboration. *Nutr Clin Pract.* 2010;25(6):663-71.





## ORIGINALES

## Causas y factores asociados a los errores de conciliación en servicios médicos y quirúrgicos

L. Rentero<sup>1</sup>, C. Iniesta<sup>2</sup>, E. Urbieto<sup>3</sup>, M. Madrigal<sup>4</sup> y M. D. Pérez<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Residente cuarto año. Servicio de Farmacia. Hospital General Universitario Reina Sofía de Murcia. <sup>2</sup>Dr. en Farmacia. FEA Farmacia Hospitalaria. Servicio de Farmacia. Hospital General Universitario Reina Sofía de Murcia. <sup>3</sup>Dra. en Farmacia. FEA Farmacia Hospitalaria Servicio de Farmacia. Hospital General Universitario Reina Sofía de Murcia. <sup>4</sup>Dr. en Medicina y Cirugía. FEA Cirugía General y del Aparato Digestivo. Hospital General Universitario Reina Sofía de Murcia. <sup>5</sup>Dra. en Medicina y Cirugía. Departamento de Ciencias Sociosanitarias. Universidad de Murcia. España.

### Resumen

**Objetivo:** Determinar las principales causas de errores de conciliación de la medicación al ingreso hospitalario tanto en los servicios médicos, como en los quirúrgicos y qué factores se asocian a dichos errores de conciliación.

**Material y método:** Estudio observacional transversal. Se incluyeron todos los pacientes que ingresaron en dos servicios médicos y dos quirúrgicos durante un mes. Para determinar la presencia de error de conciliación se cotejó la historia realizada por el farmacéutico con la del médico prescriptor. Los factores asociados a los errores se identificaron mediante un análisis de regresión logística multivariante.

**Resultados:** Se incluyeron 221 pacientes, de los cuales el 58.4% presentaron al menos un error de conciliación. Se detectaron un total de 629 discrepancias, 339 (53.9%) errores de conciliación. La incidencia de errores en los servicios médicos fue del 24.3% y en los quirúrgicos del 43.0% ( $p < 0.001$ ) siendo en ambos grupos el error más prevalente el de la omisión (46.2% y 50.8%). En cuanto a los factores asociados, la ecuación determina que los pacientes mayores de 65 años, polimedicados y que toman anti-diabéticos orales tienen más probabilidad de presentar un error con una sensibilidad del 75.2% y una especificidad del 68.5%.

**Discusión:** Existe una elevada tasa de pacientes con error de conciliación tanto en pacientes médicos como quirúrgicos, lo que corrobora la necesidad de implantar una estrategia dirigida a la reducción de dichos errores. Ante la dificultad de aplicar el proceso a la totalidad de los pacientes, la estrategia debe ir dirigida a los pacientes que presentan un mayor riesgo de error.

### Causes and factors associated with reconciliation errors in medical and surgical services

#### Abstract

**Objective:** The objective of this study was to determine the main causes of errors of medication reconciliation at hospital admission in medical and surgical department and establish factors associated with medication reconciliation errors.

**Material and method:** Cross-sectional study. We included all patients admitted to two services and two surgical for a month. To determine the presence of error reconciliation, the pharmacist compared the medication history interview by the order physician. The factors associated with errors were identified by multivariate logistic regression analysis.

**Results:** 221 patients were included, of which 58.4% had at least one error reconciliation. We detected 629 discrepancies, 339 (53.9%) reconciliation errors. The incidence of errors in medical services was 24.3% and in the surgical services 43.0% ( $p < 0.001$ ) in both groups being most prevalent error of omission (46.2% and 50.8%). Regarding factors associated, the equation determines that patients older than 65 years, poly-medicated and taking oral antidiabetic are more likely to have an error with a sensibility of 75.2% and a specificity of 68.5%. **Conclusion:** There is a high rate of error reconciliation in medical and surgical patients, which confirms the need to implement a strategy to reduce these errors. Given the difficulty of applying the process to all patients, the strategy must be directed to patients who are at increased risk of error.

#### PALABRAS CLAVE

Conciliación; Errores de medicación; Medicación domiciliar y seguridad del paciente

#### KEYWORDS

Reconciliation; Medication errors; Home medication and patient safety

Farm Hosp. 2014;38(5):398-404

Farm Hosp. 2014;38(5):398-404

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: lorenarentero13@hotmail.com (Lorena Rentero Redondo).

## Introducción

Los errores de medicación son una de las principales causas de morbilidad de los pacientes hospitalizados. La revisión de las historias clínicas muestra que la mitad de los errores de medicación se producen en procesos relacionados con la transición asistencial y con cambios en el responsable del paciente<sup>1</sup>.

La conciliación de la medicación al ingreso hospitalario pretende garantizar que los pacientes ingresados reciban todos los medicamentos necesarios que estaban tomando en su domicilio con la dosis, vía y frecuencia correctas. Y es que el porcentaje de pacientes con errores de conciliación al ingreso hospitalario varía de un 26,9% a un 86,8%<sup>2-9</sup> y afectan hasta a un 70% de los medicamentos<sup>5</sup>. Estos errores de medicación comprometen la seguridad de los pacientes por lo que la conciliación es un punto clave para reducir el número de efectos adversos al ingreso de un paciente<sup>10</sup>.

Uno de los objetivos de la SEFH para el año 2020 es que en el 80% de los hospitales, el servicio de farmacia participe activamente en el desarrollo e implantación de un procedimiento normalizado de conciliación de la medicación habitual del paciente en el momento del ingreso como del alta<sup>11</sup>. Pero actualmente, uno de los principales problemas a la hora de implantar este proceso es la falta de recursos humanos para llevarlo a cabo. Ante la falta de recursos, hay que diseñar estrategias que nos permitan llegar a un mayor número de pacientes con un aprovechamiento más eficiente de los recursos disponibles. Para ello hay que plantearse seleccionar solo aquellos pacientes que más se benefician de la conciliación. Esta selección puede realizarse en función de diversos criterios, como puede ser la disponibilidad del servicio implicado o pacientes que reúnan determinadas características que hagan aumentar la probabilidad de error en nuestro entorno.

Ante el deseo de implantar un programa de conciliación en nuestro centro y la falta de recursos disponibles, nos planteamos realizar un pilotaje. Nuestro objetivo principal fue conocer las principales causas de errores de conciliación de la medicación al ingreso hospitalario tanto en los servicios médicos, como en los quirúrgicos y cómo objetivo secundario qué factores se asocian a dichos errores de conciliación medicación.

## Material y método

### Diseño y población de estudio

Estudio observacional transversal realizado en un hospital de referencia de área con 330 camas durante el mes de Octubre de 2011. Con el objetivo de incluir el mayor número de pacientes posible, se seleccionaron los dos servicios médicos (Cardiología y Neurología) y los dos quirúrgicos (Traumatología y Urología) que tuvieron mayor número de ingresos/día según los datos del año

anterior. Por la cobertura farmacéutica, se incluyeron todos los pacientes ingresados de domingo a jueves y un mínimo de 24 horas en los cuatro servicios a estudio. Se excluyeron los pacientes menores de 18 años, pacientes psiquiátricos, pacientes que no estaban en condiciones de ser entrevistados y que no era posible entrevistar a su acompañante o familiar y pacientes a cargo de otros servicios que no fuesen los seleccionados para este estudio.

### Descripción del estudio

En las primeras 24-48h del ingreso hospitalario, el farmacéutico realizó la historia farmacoterapéutica domiciliaria mediante entrevista estructurada con el paciente/cuidador antes del pase de visita del médico responsable. Para ello se utilizó un impreso normalizado vigente en el centro en el que se recoge para cada fármaco la marca comercial, principio activo, dosis, pauta, vía de administración y la duración del tratamiento, así como las alergias e intolerancias medicamentosas. Posteriormente se comparó la historia recogida en la entrevista con la prescripción realizada por el médico. Cualquier diferencia entre la historia realizada por el farmacéutico y la prescripción médica se consideró discrepancia. Las discrepancias encontradas se notificaron al médico prescriptor.

### Variables del estudio

La variable principal del estudio fue la presencia de discrepancias. En la Tabla 1 se muestran los tipos de discrepancias que consideramos los autores del estudio. Todas las discrepancias fueron consultadas con el médico prescriptor y las no justificadas, se consideraron errores de conciliación. En todos los casos en los que se detectó un error de conciliación, el farmacéutico realizó una intervención verbal con el médico prescriptor indicándole el fármaco implicado con el fin de subsanar dicho error. Se consideró que la intervención del farmacéutico fue aceptada cuando se producía una modificación en el tratamiento.

La gravedad potencial de los errores de conciliación fue consensuada por un equipo multidisciplinar formado por un médico y dos farmacéuticos utilizando la escala "The National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention's" (NCCMERP's)<sup>13</sup>, que valora el daño potencial causado al paciente si no se hubiera conciliado la medicación en 24-48 horas.

Las variables independientes estudiadas fueron de tipo sociodemográficas y clínicas (sexo, edad y patologías crónicas), administrativas (tipo de ingreso, servicio de ingreso, categoría profesional de quien realiza la anamnesis), las referidas a la medicación (principio activo, grupo terapéutico, polimedicación) y al proceso de conciliación (fuentes de información, duración de la entrevista).

Las discrepancias se analizaron de manera diferenciada para los medicamentos de alto riesgo (MAR). Éstos se definen como aquellos que cuando no se utilizan correctamente presentan una gran probabilidad de causar da-

**Tabla 1.** Tipos de discrepancias**Discrepancias justificadas**

Inicio de medicación o modificación de la posología justificada por la nueva situación clínica del paciente.

Decisión médica de no prescribir un medicamento o modificar su posología o vía de administración.

Sustitución terapéutica según la guía farmacoterapéutica del hospital

Omisión de un medicamento de baja utilidad terapéutica (UTB)<sup>12</sup>**Discrepancias que requieren aclaración**

Omisión de medicamento

Modificación de la dosis/vía/pauta de administración

Prescripción incompleta

Medicamento equivocado

Inicio de medicación no necesaria para el paciente

Duplicidad terapéutica

Interacción

ños graves o incluso mortales a los pacientes<sup>14</sup>. Se consideró paciente polimedicado cuando tomaba al menos 5 medicamentos de forma crónica. Un fármaco se consideró crónico si se tomaba al menos durante los últimos tres meses. Se consideró paciente pluripatológico aquél que cumpliera al menos 2 criterios según la definición el grupo de expertos de la Consejería de Salud de Andalucía<sup>15</sup>. Los fármacos se clasificaron según la clasificación anatomoterapéutica (ATC) de la OMS.

**Análisis estadístico**

Se realizó un análisis descriptivo para las variables de interés expresando las variables cuantitativas como medias y desviación estándar y los resultados de las variables cualitativas se expresaron con frecuencias y porcentajes. Se calcularon los intervalos de confianza del 95% de las variables más importantes.

La comparación de las variables cuantitativas entre ambos servicios de ingreso (médicos/quirúrgicos) se realizó mediante la prueba no paramétrica de Mann-Whitney-Wilcoxon. La comparación entre variables categóricas se realizó mediante la prueba de Chi cuadrado.

Para estudiar los factores asociados a la presencia de EC se llevo a cabo un análisis de regresión logística multivariante. Dicha regresión se realizó mediante la introducción de variables "paso a paso" hacia delante (RV). Se incluyeron en el análisis de regresión logística multivariante aquellas variables con significación estadística en el análisis de regresión logística univariante. Del modelo resultante, se calcularon las OR y sus correspondientes intervalos de confianza del 95%. Se comprobó la adecuación del modelo para la predicción de la probabilidad de EC en función de la prueba de Hosmer-Lemeshow. Mediante el análisis del  $AUC_{ROC}$  se determinó la capacidad de discriminación del modelo. Para todos los análisis se utilizó un nivel de significación de 0,05 y se realizaron con el paquete estadístico SPSS versión 19.0.

**Resultados**

Se incluyeron un total de 221 pacientes, 130 (58,8%) pacientes ingresaron en servicios quirúrgicos y 91 (41,2%) pacientes lo hicieron en servicios médicos. Las características principales de la población de estudio fue similar en ambos grupos, excepto la elevada proporción de pacientes con ingreso programado en servicios quirúrgicos (94,5% frente 26,1%;  $p < 0,001$ ) y la elevada proporción de pacientes pluripatológicos en el grupo de pacientes médicos (38,5 frente 16,9%;  $p < 0,001$ ). También se encontraron diferencias en la edad ( $64,8 \pm 17,4$  frente  $58,8 \pm 17,2$ ;  $p < 0,001$ ).

Se registraron un total de 1018 medicamentos en el proceso de conciliación, 527 (51,8%) en servicios médicos y 491 (48,2%) en quirúrgicos. La media de medicamentos por paciente fue superior en el grupo de pacientes médicos (5,8 frente 3,1;  $p < 0,001$ ) (Tabla 2). El tiempo requerido por el farmacéutico para obtener el listado completo de la mediación domiciliar fue de 6,2 minutos/paciente (DE: 3,4 minutos; rango: 2 – 25 minutos). Respecto a las fuentes de información empleadas para completar la historia farmacoterapéutica destacan la "bolsa de medicación" e informes de atención primaria que aportaron al ingreso el 32,6% y 7,7% de los pacientes, respectivamente.

Se detectaron un total de 629 discrepancias, de las cuales 339 (53,9%) fueron consideradas errores de conciliación y afectaron al 129 pacientes (58,4%) (Fig. 1). La incidencia de errores de conciliación fue del 24,3% (128/527) en el grupo de paciente médicos y del 43,0% (211/491) en quirúrgicos ( $p < 0,001$ ). Sin embargo, al comparar el porcentaje de pacientes con al menos un error de conciliación entre pacientes médicos y quirúrgicos no encontramos diferencias estadísticamente significativas (60,4% frente 56,9%, respectivamente;  $p = 0,602$ ), como se muestra en la Tabla 3 en la que se observa el porcentaje de pacientes con los distintos errores de conciliación.

**Tabla 2.** Características principales de la población de estudio

	Médicos (n = 90)		Quirúrgicos (n=130)		Total (n= 220)	
	n pacientes (%)		n pacientes (%)		n pacientes (%)	
Sexo						
Mujer	38	(41,8)	46	(35,4)	84	(38,0)
Hombre	53	(58,2)	84	(64,4)	137	(62,0)
Edad 2 grupos						
< 65 años	40	(44,0)	72	(55,4)	112	(50,7)
≥ 65 años	51	(56,0)	58	(44,6)	109	(49,3)
Tipo de ingreso*						
Urgente	5	(5,5)	95	(73,1)	100	(45,2)
Programado	86	(94,5)	35	(26,1)	121	(54,8)
Pluripatología*	35	(38,5)	22	(16,9)	57	(25,8)
Hipertensión arterial	36	(39,6)	54	(41,5)	90	(40,7)
Cardiopatía isquémica	13	(12,5)	15	(11,5)	28	(12,7)
Fibrilación auricular	10	(11,0)	9	(6,9)	19	(8,6)
Dislipemia	22	(24,2)	34	(26,2)	56	(25,3)
Diabetes	24	(26,4)	28	(21,5)	52	(23,5)
Polimedicados*	41	(45,1)	29	(22,3)	70	(31,7)
	<i>Media</i>	<i>(DE)</i>	<i>Media</i>	<i>(DE)</i>	<i>Media</i>	<i>(DE)</i>
Edad*	64,8	(17,4)	58,8	(17,2)	61,3	(17,5)
Número medicamentos*	5,8	(4,2)	3,8	(3,1)	4,6	(3,7)

\*Nivel de significación estadística p&lt; 0,001

En la Figura 1 se describen los tipos de discrepancias más frecuentes. Respecto a los errores de conciliación, en ambos grupos, la omisión fue el más frecuente y afectó al 46,2% de los pacientes médicos y 50,8% de los quirúrgicos (p=0,499), seguido de la modificación de la dosis, pauta y vía (Tabla 3).

Los grupos terapéuticos con mayor número de errores de conciliación detectados fueron los hipolipemian-

tes (12,4%), antihipertensivos con acción sobre sistema renina-angiotensina (10,6%) y psicodélicos (9,1%). Se detectaron 19 (5,6%) errores de conciliación en medicamentos de alto riesgo, que afectaron al 8,6% (IC95%: 4,9 – 12,3) de los pacientes. Los antidiabéticos orales y la insulina fueron los más prevalentes (68,5%).

De un total de 339 intervenciones realizadas por el farmacéutico se aceptaron 238 (70,2%). El grado de

**Tabla 3.** Comparación de discrepancias entre tipos de servicio

	Médicos		Quirúrgicos	
	%	IC95%	%	IC95%
Discrepancias Justificadas*	73,6	(64,6 – 82,7)	50,0	(41,4 – 58,6)
Discrepancias No justificadas	60,4	(50,4 – 60,5)	56,9	(48,4 – 65,4)
Omisión	46,2	(35,9 – 56,4)	50,8	(42,2 – 59,4)
Modificación**	17,6	(9,8 – 25,4)	6,9	(2,6 – 11,3)
Diferente	4,4	(0,20 – 8,6)	3,1	(0,1 – 6,1)
Medicamento innecesario	1,1	(0,01 – 3,2)	4,6	(1,0 – 8,2)
Prescripción incompleta	7,7	(2,2 – 13,2)	4,6	(1,0 – 8,2)
Interacción/duplicidad	–	–	3,8	(0,5 – 7,2)
<b>Total discrepancias</b>	<b>79,1</b>	<b>(70,8–87,5)</b>	<b>70,8</b>	<b>(63,0 – 78,6)</b>

\*\* Nivel de significación estadística p&lt; 0,05

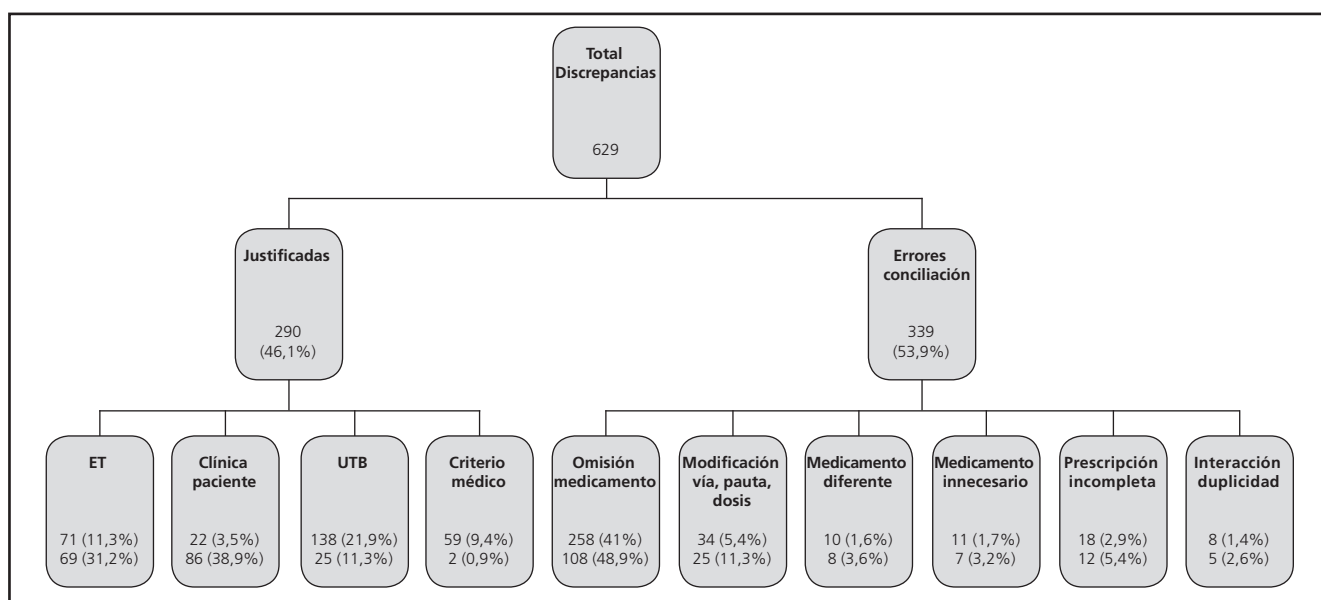
\*Nivel de significación estadística p&lt; 0,001

**Tabla 4.** Factores asociados a la presencia de errores de conciliación

	Análisis univariante*		Análisis multivariante*	
		Odds ratio [IC 95%]		Odds ratio [IC 95%]
<b>Edad</b>				
< 65 años	Ref.			
> 65 años	3,6	[ 2,1-6,4 ]	2,7	[ 1,5 - 5,1 ]
<b>Servicio</b>				
Médico	Ref.		-	
Quirúrgico	0,9	[ 0,5-1,5]		
<b>Género</b>				
Masculino	0,5	[ 0,3 - 0,9 ]		
Femenino	Ref.			
<b>Día ingreso</b>				
Laboral	1,0	[ 0,6 - 1,8 ]		
Festivo	Ref.			
<b>Categoría profesional</b>				
Médico Adjunto	0,4	[ 0,1 - 1,2 ]		
Médico Residente	Ref.			
<b>Tipo de ingreso</b>				
Programado	0,8	[ 0,5 - 1,4 ]		
Urgente	Ref.			
Polimedición	8,2	[ 3,8 - 17,8 ]	5,6	[ 2,5 - 12,6 ]
Pluripatología	3,8	[ 2,1 - 6,9 ]		
ADO	2,7	[ 1,2 - 5,8 ]	2,6	[ 1,1 - 6,2 ]
Antagonistas Vitamina K	3,0	[ 0,6 - 14,3 ]		
Opiáceos	1,3	[ 0,4 - 4,4 ]		
Bolsa/informe medicación	0,7	[ 0,4 - 1,2 ]		

ADO: antidiabéticos orales

\* Consideramos variables con significación estadística aquellas cuyos IC 95% no contienen el valor 1.



**Figura 1.** Distribución de los tipos de discrepancias.

\*Referido a discrepancias. †Referido a pacientes.

ET: equivalente terapéutico; UTB: medicamento de utilidad terapéutica baja.

aceptación fue superior en el grupo de pacientes quirúrgicos (85,5% frente 45,3%;  $p=0,002$ ).

En cuanto a la gravedad potencial de los errores de conciliación el 55,7% no causaron daño al paciente (categoría A-C), El 16,5% requirieron monitorización (categoría D) y el 27,1% podrían haberle causado algún daño al paciente (categoría E). No encontramos diferencias estadísticamente significativas entre servicios médicos y quirúrgicos para ninguna categoría excepto para la E, que fue superior para el grupo de pacientes médicos (24,2% frente 13,1%;  $p=0,033$ )

Tras el análisis de regresión logística multivariante los factores asociados a la presencia de EC fueron: edad superior a 65 años (OR: 2,7 [IC95%: 1,5 – 5,1], polimedición (OR: 5,6 [IC95%: 2,5 – 12,6] y tomar antidiabéticos orales (ADO) (OR: 2,6 [IC95%: 1,1– 6,2]. La ecuación del modelo de regresión final resultó:

$$\text{Probabilidad EC} = 1/1 + e^{-(-0,723 + 1,73 \times \text{polimedico} + 0,97 \times \text{ADO} + 1,01 \times \text{mayor de 65 años})}$$

El estadístico de Ji-cuadrado de *Hosmer-Lemeshow* fue de 0,278 con una significación de 0,87. El  $AUC_{ROC}$  obtenido fue del 76,7% (IC95%: 70,3 – 83,0%) y el punto de corte óptimo de probabilidad de error de conciliación de 0,56. Para este punto de corte la prueba tiene una sensibilidad de 75,2%, una especificidad de 68,5%, un valor predictivo para positivos del 80,6% y un valor predictivo para negativos del 60,2%.

## Discusión

Los resultados de nuestro estudio revelan que existe una elevada prevalencia de errores de conciliación en los servicios donde se realizó el estudio, y esto se asocia a la polimedición, a ser mayor de 65 años, así como a estar en tratamiento con antidiabéticos orales. La importancia de este hecho radica en que casi la mitad de los errores hubieran tenido una repercusión clínica negativa sobre los pacientes en caso de no haber sido evitados.

La prevalencia de pacientes con al menos un error de conciliación se situó cerca del 60% en ambos grupos, resultado que coincide con otros trabajos tanto nacionales como internacionales. En un estudio realizado por Delgado et al.<sup>8</sup> en el que incluían pacientes tanto médicos como quirúrgicos detectaron una prevalencia de discrepancias no justificadas del 52,7%, mientras que Zoni et al.<sup>16</sup>, encontraron una prevalencia menor (23,5%), sin encontrar ninguna causa que lo justifique.

Coincidimos con otros autores<sup>2,3,8</sup> que el error de conciliación más prevalente es la omisión de medicamentos, que afecta aproximadamente a la mitad de los pacientes, seguido de errores en la dosis/pauta/vía de administración y la prescripción incompleta del tratamiento domiciliario. En un estudio publicado recientemente por Allende et al.<sup>17</sup>, encontraron que el 63,3% de los errores fueron por prescripción incompleta y tan solo un 16,6% por omisión de medicamentos, resultado que no coincide

con nuestro trabajo y no se encuentra causa que justifique este hecho.

En cuanto a la aceptación de las intervenciones coincidimos con otros autores<sup>8,16</sup> en el grado de aceptación de los servicios quirúrgicos, sin embargo no encontramos ningún factor que justifique el bajo grado de aceptación de las intervenciones en los servicios médicos (45,3%).

Los grupos farmacológicos más frecuentemente implicados en los errores de conciliación varían según los estudios, aunque, la mayoría coincide en señalar al grupo cardiovascular como el más prevalente, como en una revisión realizada por Tam et al.<sup>18</sup>, en la que los grupos con más errores fueron el cardiovascular, los sedantes y los analgésicos. Otros autores<sup>19</sup> señalan a las vitaminas y los electrolitos, el sistema cardiovascular y el gastrointestinal como los grupos más implicados. En nuestro estudio, entre los grupos terapéuticos más afectados se encuentran, los modificadores de los lípidos, los antihipertensivos del sistema renina angiotensina y los psiclépticos, fármacos que no se deben suspender de manera brusca al ingreso hospitalario. Los diferentes hábitos de prescripción y la selección de pacientes son, probablemente, los factores que expliquen las diferencias entre los diversos estudios.

Coincidimos con otros autores<sup>20-22</sup>, en que los factores asociados a una mayor presencia de errores de conciliación son la polimedición y ser mayor de 65 años, además en nuestro estudio encontramos asociación con tomar antidiabéticos orales. Sin embargo, hay que mencionar que al igual que en otros estudios<sup>8,19</sup> no se aprecia una asociación con otras variables de tipo organizativo como el servicio o el tipo de ingreso. A pesar de no haber diferencias estadísticamente significativas respecto a la prevalencia de pacientes con errores de conciliación entre servicio médicos y quirúrgicos, se observa que la incidencia de errores es muy superior en los servicios quirúrgicos. En cambio, cuando analizamos la repercusión de dichos errores advertimos una mayor gravedad en el grupo de pacientes médicos, hecho que se puede explicar porque este tipo de pacientes presentan un mayor número de patologías crónicas, que se traduce en tratamientos de mayor complejidad y con una elevada prevalencia de medicamentos de alto riesgo.

Tal y como se ha apuntado anteriormente y como otros autores señalan en sus trabajos, existe una asociación entre la presencia de errores de conciliación y diferentes factores. Sin embargo, hasta la actualidad no hay ningún trabajo que haya desarrollado un modelo predictivo basado en el análisis multivariante de variables sociodemográficas, clínicas y de tipo organizativo. Se puede asumir por los resultados que el modelo se ajusta a los datos obtenidos y que presenta un buen poder de discriminación, lo que nos permitirá identificar a los pacientes de mayor riesgo y poder así priorizar nuestras intervenciones sobre los pacientes más susceptibles de error.

Las principales limitaciones de nuestro estudio están relacionadas con la selección y el tamaño de la muestra. Se seleccionaron los dos servicios médicos y dos quirúrgicos con más ingresos, y que a criterio de los investigadores tenían mayor probabilidad de beneficiarse de un programa de conciliación de la medicación. Además se decidió incluir los pacientes de forma consecutiva durante un periodo de un mes, ya que al tratarse de un estudio piloto, nuestro objetivo era determinar las principales causas de error de conciliación, y evaluar así la necesidad de implantar un programa de conciliación de la medicación en el hospital. Se puede considerar que este sesgo en la muestra limita la validez de nuestros resultados a nuestro centro, pero los autores queremos resaltar que nuestros hallazgos coinciden con otros estudios publicados previamente, lo que refuerza su validez.

En la última década se han publicado una gran cantidad de trabajos sobre conciliación tanto en pacientes médicos como quirúrgicos pero no hay publicados estudios comparativos entre ambos servicios, un aspecto que los autores consideramos importante para poder priorizar intervenciones en aras de prevenir errores de medicación. Así mismo, consideramos que son necesarios estudios multicéntricos que nos permitan conocer qué servicios son más vulnerables a este fenómeno, y conocer posibles factores de riesgo predictores.

Tras el análisis de los resultados se puede inferir que existe una elevada tasa de pacientes con error de conciliación tanto en pacientes médicos como quirúrgicos. El proceso de conciliación demuestra ser una herramienta útil ya que casi la mitad de los errores evitados hubieran causado alguna alteración del proceso patológico del paciente, hecho que corrobora la necesidad de implantar una estrategia dirigida a la reducción de estos errores. Dicha estrategia, en función de nuestros resultados y ante la dificultad de aplicar el proceso a la totalidad de los pacientes, debe ir dirigida principalmente a pacientes mayores de 65 años, polimedcados y en tratamiento con determinados fármacos como son los antidiabéticos orales ya que presentan un mayor riesgo de error de conciliación.

## Bibliografía

1. Rozich J, Resar R. Medication safety: one organization's approach to the challenge. *Qual Manag Health Care*. 2001; 8:27-34.
2. Cornish PL, Knowles SR, Marchesano R, Tam V, Shadowitz S, Juurlink DN, et al. Unintended medication discrepancies at the time of hospital admission. *Arch Intern Med*. 2005; 165:424-9.
3. Gleason KM, Groszek JM, Sullivan C, Rooney D, Barnard C, Noskin GA. Reconciliation of discrepancies in medication histories and admission orders of newly hospitalized patients. *Am J Health Syst Pharm*. 2004; 61:1689-95.
4. Pickrell L, Duggan C, Dhillon S. From hospital admission to discharge: an exploratory study to evaluate seamless care. *Pharm J*. 2001; 267:650-3.
5. Lessard S, DeYoung J, Vazzana N. Medication discrepancies affecting senior patients at hospital admission. *Am J Health Syst Pharm*. 2006; 63:740-3.
6. Boockvar K, Fishman E, Kyriacou CK, Monias A, Gavi S, Cortes T. Adverse events due to discontinuations in drug use and dose changes in patients transferred between acute and long-term care facilities. *Arch Intern Med*. 2004; 164:545-50.
7. Delgado O, Serra G, Martínez-López I, Do Pazo F, Fernández F, Serra J, et al. Errores de conciliación al ingreso y al alta hospitalaria en un servicio quirúrgico. Comunicación póster. XII Jornada de la Societat Catalana de Farmàcia Clínica. Barcelona: 20 de junio de 2006.
8. Delgado Sánchez O, Nicolás Picó J, Martínez López I, Serrano Fabiá A, Anoz Jiménez L, Fernández Cortés F. Reconciliation errors at admission and departure in old and polymedicated patients. Prospective, multicenter randomized study. *Med Clin (Barc)*. 2009; 133:741-4.
9. Soler-Giner E, Izuel-Rami M, Villar-Fernández I, Real Campaña JM, Carrera Lasfuentes P, Rabanaque Hernández MJ. Calidad de la recogida de la medicación domiciliaria en urgencias: discrepancias en la conciliación. *Farm Hosp*. 2011; 35:165-71.
10. Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations -JCAHO. *Comprehensive Accreditation Manual for Hospitals (CAMH): The Official Handbook*. Oakbrook Terrace: Joint Commission Resources; 2006.
11. SEFH. 2020 Hacia el futuro con seguridad; 2008. (Consultado 12 Marzo 2013). Disponible en: <http://sefh.es/sefhpdfs/2020ConsultaPublica.pdf>.
12. Listado de medicamentos de Utilidad Terapéutica Baja de la Región de Murcia. (Consultado 12 Marzo 2013). Disponible en: [http://www.murciasalud.es/gftb.php?idsec=474&opt=GEN\\_UTB&cod=UTB](http://www.murciasalud.es/gftb.php?idsec=474&opt=GEN_UTB&cod=UTB)
13. The National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention (NCC MERP). NCC MERP Index for Categorizing Medication Errors (Consultado 28 Mar 2013). Disponible en: <http://www.nccmerp.org/pdf/indexColor2001-06-12.pdf>.
14. Institute for Safe Medication Practice. ISMP's List of High-Alert Medications. (Consultado 4 Abril 2013). Disponible en: <http://www.ismp.org/Tools/highalertmedication.pdf>.
15. Ramírez-Duque N, Ollero-Baturone M, Bernabeu-Wittel M, Rincón Gómez M, Ortiz-Camunez MA, García-Morillo S. Características clínicas, funcionales, mentales y sociales de pacientes pluripatológicos. Estudio prospectivo durante un año en Atención Primaria. *Rev Clin Esp*. 2008; 208:4-11.
16. Zoni AC, Durán García ME, Jiménez Muñoz AB, Salomón Pérez R, Martín P, Herranz, Alonso A. The impact of medication reconciliation program at admission in an internal medicine department. *Eur J Intern Med*. 2012; 23:696-700.
17. Allende Bandrés MA, Arenere Mendoza M, Gutiérrez Nicolás F, Calleja Hernández MA, Ruiz La Iglesia F. Pharmacist-led medication reconciliation to reduce discrepancies in transitions of care in Spain. *Int J Clin Pharm*. 2013. doi: 10.1007/s11096-013-9824-6
18. Tam VC, Knowles SR, Cornish PL, Fine N, Marchesano R, Etchells EE. Frequency, type and clinical importance of medication history errors at admission to hospital: a systematic review. *CMAJ*. 2005; 173:510-5.
19. Iniesta Navalón C, Urbieta Sanz E, Gascón Cánovas JJ, Madrigal de Torres M, Piñera Salmerón P. Evaluación de la anamnesis farmacoterapéutica realizada en el servicio de urgencias al ingreso hospitalario. *Emergencias*. 2011; 23:365-71.
20. Kwan Y, Fernandes OA, Nagge JJ, Wong GG, Huh JH, Hurn DA, Pond GR, Bajcar JM. Pharmacist medication assessments in a surgical preadmission clinic. *Arch Intern Med*. 2007; 167:1034-40.
21. Pippins JR, Gandhi TK, Hamann C, Ndumele CD, Labonville SA, Diedrichsen EK, Carty MG, Karson AS, Bhan I, Coley CM, Liang CL, Turchin A, McCarthy PC, Schnipper JL. Classifying and predicting errors of inpatient medication reconciliation. *J Gen Intern Med*. 2008; 23:1414-22.
22. Gleason KM, McDaniel MR, Feinglass J, Baker DW, Lindquist L, Liss D, Noskin GA. Results of the Medications at Transitions and Clinical Handoffs (MATCH) study: an analysis of medication reconciliation errors and risk factors at hospital admission. *J Gen Intern Med*. 2010; 25:441-7.



ORIGINALES

## Factors related with the appropriateness of pharmacological treatment in poly pathological patients

M. Galván Banqueri<sup>1</sup>, E.R. Alfaro Lara<sup>2</sup>, M. Rincón Gómez<sup>3</sup>, P.C. Rivas Covas<sup>4</sup>, M.D. Vega Coca<sup>1</sup> and M.D. Nieto Martín<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Clinical Pharmacy Specialist. Researcher. Health Technology Assessment Service. Andalusian Agency for Health Technology Assessment. Seville. Spain. <sup>2</sup>Clinical Pharmacy Specialist. Researcher. Pharmacy Department. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Seville. Spain. <sup>3</sup>Internal Medicine Specialist. Internal Medicine Department. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Seville. Spain. <sup>4</sup>Resident. Internal Medicine Department. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Seville. Spain.

### Abstract

**Objective:** To evaluate the association between the number of pharmacological inappropriateness and possible factors related with it.

**Methods:** All poly pathological patients of the IMPACTO project in a tertiary hospital were included (July 2010-March 2012). The pharmacist performed the interventions based on a combined strategy that included the modified MAI and the STOPP-START criteria. A greater number of interventions indicated smaller treatment appropriateness. In the analysis of the strength of association between two continuous variables the Pearson correlation coefficient was used. Test of Student's t or Mann-Whitney comparisons of quantitative data between two groups were applied. Subsequently, a multivariate analysis was performed to study possible variables which explain the inappropriateness of the pharmacological treatment.

**Results:** 242 patients were included. 838 inappropriateness were detected (average per patient of  $3\pm 2$ ). The appropriateness was associated with: number of diagnoses, medications, and categories of poly pathology, Charlson Comorbidity Index, sex, and categories A1 and B2. When diagnosing collinearity in the multivariate model, we observed that there was collinearity between "Charlson Comorbidity Index" and "number of categories of poly pathological patients", so it was decided to conduct two multivariate models variables, one each. The number of drugs, the number of diagnoses and the gender remained significant in both multivariate models.

**Conclusions:** The appropriateness of pharmacological treatment decreases with increasing number of drugs and number of diagnoses, as well as female gender. However, both multi-

### Factores relacionados con la adecuación del tratamiento farmacológico en pacientes pluripatológicos

#### Resumen

**Objetivo:** evaluar la asociación entre el número de inadecuaciones farmacológicas y posibles factores relacionados con la misma.

**Métodos:** Se incluyeron todos los pacientes pluripatológicos del proyecto IMPACTO en un hospital de tercer nivel (Julio 2010-Marzo 2012). El farmacéutico realizó las intervenciones en base a una estrategia combinada que incluía el MAI modificado y los criterios STOPP-START. A mayor número de intervenciones menor adecuación del tratamiento. En los análisis de la fuerza de asociación entre dos variables continuas se utilizó el coeficiente de correlación de Pearson. Se aplicó el test de la t de Student o U de Mann-Whitney en comparaciones de datos cuantitativos entre dos grupos. Posteriormente, se realizó un análisis multivariante, para estudiar posibles variables que explicasen las inadecuaciones del tratamiento farmacológico.

**Resultados:** Se incluyeron un total de 242 pacientes. Se detectaron un total de 838 inadecuaciones, siendo la media por paciente de  $3\pm 2$ . La adecuación del tratamiento farmacológico se asoció con el número de diagnósticos, el número de medicamentos, el número de categorías de paciente pluripatológico, el índice de comorbilidad de Charlson, el sexo y las categorías A1 y B2. Al realizar el diagnóstico de colinealidad, en el modelo multivariante, de las variables se observó que existía colinealidad entre las variables "índice de comorbilidad de Charlson" y "número de categorías de paciente pluripatológico", por lo que se decidió realizar dos modelos multivariantes, uno con cada una de ellas. Se mantuvieron significativos con el multivariante y para ambos modelos el número de medicamentos, el número de diagnósticos y el sexo.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mercedesgalvanbanqueri@gmail.com (Mercedes Galván Banqueri).



variate models explain a low percentage of variability in the number of inappropriateness.

#### KEYWORDS

Multimorbidity; Polyphatological; Appropriateness

Farm Hosp. 2014;38(5):405-410

## Introduction

Appropriateness is a general term that includes a wide range of characteristics and behaviours related to the quality of the prescription<sup>1</sup>. A prescription is considered adequate when there is clear evidence that supports its use for the given indication, is well tolerated and has a favourable cost-effectiveness profile<sup>2</sup>.

Inappropriate prescribing also includes the use of drugs with incorrect duration, interactions and duplications. Additionally, in elderly patients, criteria should be considered such as prognosis, life expectancy and functional state so as to promote the use of treatments with better risk-benefit ratios<sup>3,4</sup>.

Inappropriate drug prescribing in chronic patient is considered a public health issue related to morbidity, mortality and use of healthcare resources<sup>5</sup>.

Within this framework, polypathological patients are defined as those with two or more chronic diseases from a list of specific clinical categories that take into account the severity of or incapacity produced by the disease<sup>6</sup>. The prevalence of these patients is low in the general population, but can be high in the hospital setting<sup>7</sup>.

These patients are susceptible to suffer inadequate pharmacological treatment, since polypharmacy, high morbidity rates, and continuous health care transitions increase this risk<sup>8,9</sup>.

Our research group, in a previous work<sup>10</sup>, identified by a panel of experts, following the Delphi methodology, potentially useful tools for appropriateness in this group of patients. As implicit method, the modified *Medication Appropriateness Index* (MAI) was selected, and as explicit method, the *Screening Tool of Older Person's potentially inappropriate Prescription/Screening Tool to Alert doctors to the Right* (STOPP-START). Once we validated the modified MAI<sup>11</sup>, our group applied this combined approach for assessing the appropriateness of the pharmacological treatment in a cohort of polypathological patients<sup>12</sup>. The primary endpoint of this study was the number of inappropriateness detected. An average of 3 inappropriateness per patient was detected.

The main objective of this study was to evaluate the association between the number of pharmacological inappropriateness (number of interventions for the appropriateness of drug treatment performed by the pharmacist) and possible factors related with it.

*Conclusiones:* La adecuación del tratamiento farmacológico disminuyó al aumentar el número de medicamentos y el número de diagnósticos, así como en mujeres. No obstante, ambos modelos multivariantes, explicaron un porcentaje de variabilidad del número de inadecuaciones leve.

#### PALABRAS CLAVE

Multimorbilidad; Pluripatología; Adecuación

Farm Hosp. 2014;38(5):405-410

## Methods

All polyphatological patients in an integrated care project, *IMPACTO* project, in a tertiary hospital were included (July 2010-March 2012). This is a multidisciplinary macro project, whose main objective is to evaluate the clinical impact of a multilevel intervention model based on shared care between the internist of reference and the primary care service in a multicenter population of polypathological patients.

The pharmacist performed the interventions based on a combined strategy that included the modified MAI<sup>11</sup> and the STOPP-START<sup>13</sup> criteria. Each intervention was considered as a pharmacological inappropriateness, so, a greater number of interventions indicated smaller treatment appropriateness.

For each of the patients was collected: age, sex, number of diagnoses, number and types of categories of inclusion as polypathological patients, number of drugs, Charlson Comorbidity Index, number of admissions at 3 and 12 previous months and number of interventions for the appropriateness of drug treatment performed by the pharmacist.

The dates were statistically analyzed in the IBM ® SPSS Statistic software (version 19.0 for Windows). The description of the qualitative variables was performed by distribution of absolute frequencies and percentages. Quantitative variables were described by mean and its standard deviation.

To analyze the association between the variable numbers of interventions with respect to the other quantitative variables the Pearson correlation coefficient was used. And to analyze qualitative variables the test of Student's t or Mann-Whitney was applied as they were normal or not (Kolmogorov-Smirnov). It was assumed that the differences were statistically significant when  $p < 0.05$ .

With those variables significant association was obtained in the univariate analysis, we performed a multivariate analysis in order to study possible variables that explain inappropriateness of the drug therapy. We realized the collinearity diagnosis, in the multivariate model, in order to detect possible variables which were associated. Regression coefficients (B) and their confidence intervals (CI) at 95% were obtained. An assessment of the goodness of fit by the determination coefficient was performed, and the diagnosis of

independence (Durbin-Watson) errors and verification of homogeneity and normality of these through the scatter plots.

## Results

A total of 242 patients were included. Baseline characteristics are shown in Table 1.

The number of diagnoses, drugs, categories of inclusion as polypathological patients and Chalon index showed a statistically significant association with the

number of interventions, being the Pearson correlation coefficient of 0.322 ( $p < 0.001$ ), 0.369 ( $p < 0.001$ ), 0.162 ( $p = 0.012$ ) and 0.183 ( $p = 0.004$ ) respectively.

The mean difference of interventions in women ( $3.82 \pm 1.77$ ) and in men ( $3.11 \pm 1.88$ ) was significant ( $p = 0.003$ ). This also occurred with the category A1 (chronic heart failure), the presence ( $3.65 \pm 1.86$ ) versus the absence ( $3.00 \pm 1.77$ ) of the same was significant ( $p = 0.012$ ); and with the category B2 (chronic renal disease), its presence implies a number of interventions of 3,  $92 \pm 1.99$  and the absence of  $3.16 \pm 1.70$  ( $p = 0.002$ ).

**Table 1.** Baseline characteristics of patients

Characterization of polypathological patients included (n= 242).	
Age, mean (years $\pm$ SD)	76 $\pm$ 8
Sex, n (%)	
– Men	122 (51%)
– Women	120 (49%)
Number of drugs, mean $\pm$ SD	12 $\pm$ 4
Number of diagnoses, mean $\pm$ SD	8 $\pm$ 3
Global Charlson index, mean $\pm$ SD	4 $\pm$ 2
Number of admissions at 3 previous months, mean $\pm$ SD	1 $\pm$ 1
Number of admissions at 6 previous months, mean $\pm$ SD	1 $\pm$ 1
Number of interventions per patient, mean $\pm$ SD	3 $\pm$ 2
Number of categories of inclusion as polypathological patients, mean $\pm$ SD	3 $\pm$ 1
Categories of inclusion as polypathological patients, n (%):	
– A1	171 (71%)
– A2	112 (46%)
– B1	6 (2%)
– B2	97 (40%)
– C1	115 (47%)
– D1	2 (1%)
– D2	10 (4%)
– E1	70 (29%)
– E2	11 (4%)
– E3	22 (9%)
– F1	41 (17%)
– F2	56 (23%)
– G1	62 (26%)
– G2	2 (1%)
– H1	29 (12%)

SD: standard deviation

A1. Chronic heart failure with past/present stage II dyspnea of NYHA.

A2. Coronary heart disease.

B1. Vasculitides and/or systemic autoimmune diseases.

B2. Chronic renal disease (creatininaemia N1.4/1.3 mg/dL in men/women or proteinuria, during  $\geq 3$  months).

C1. Chronic lung disease with past/present stage 2 dyspnea of MRC, or FEV1 $\leq$ 65%, or basal SatO<sub>2</sub> $\leq$ 90%.

D1. Chronic inflammatory bowel disease.

D2. Chronic liver disease with evidence of portal hypertension.

E1. Stroke.

E2. Neurological disease with permanent motor deficit, leading to severe impairment of basic activities of daily living (Barthel index  $\leq 60$ ).

E3. Neurological disease with permanent moderate–severe cognitive impairment (Pfeiffer's test with  $\geq 5$  errors).

F1. Symptomatic peripheral artery disease.

F2. Diabetes mellitus with proliferate retinopathy or symptomatic neuropathy.

G1. Chronic anemia (Hb $\leq$ 10 g/dL during  $\geq 3$  months) due to digestive-tract losses or acquired hemopathy not tributary of treatment with curative intention.

G2. Solid-organ or hematological active neoplasia not tributary of treatment with curative intention.

H1. Chronic osteoarticular disease, leading to severe impairment of basic activities of daily living (Barthel index  $\leq 60$ ).

When diagnosing collinearity in the multivariate model, the variables “Charlson Comorbidity Index” and “number of categories as polypathological patients”, demonstrated collinearity between them so it was decided to conduct two multivariate models variables, one each. Both models are detailed in Table 2, and verification that the waste meets the assumption of homogeneity and follows a normal distribution is shown in the graphs in Figure 1.

The first predictive model based on the Charlson Comorbidity Index would be:

$$\text{Number of interventions} = -0.140 + 0.92 \times \text{number of diagnosis} + 0.156 \times \text{number of drugs} + 0.627 \times \text{sex} + 0.297 \times \text{categoríe of inclusion A1} + 0.468 \times \text{categoríe of inclusion B2} + 0.055 \times \text{Charlson Comorbidity Index}$$

And the second, based on the number of categories as polypathological patients:

$$\text{Number of interventions} = -0.69 + 0.95 \times \text{number of diagnosis} + 0.157 \times \text{number of drugs} + 0.599 \times \text{sex} + 0.310 \times \text{categoríe of inclusion A1} + 0.548 \times \text{categoríe of inclusion B2} + 0.19 \times \text{number of categories as polypathological patients}$$

Both models explain 23.4% and 23.3% respectively of the total variability in the number of interventions.

### Discussion

In this study potential predictors of lower appropriateness of pharmacological treatment in a group of patients who, because of their vulnerability, are susceptible to numerous pharmacological inappropriateness, are evaluated<sup>8</sup>.

It is known that the appropriateness decreases with increasing number of drugs<sup>14</sup>. Importantly, in numerous studies, the polypharmacy has been identified as the main risk factor that determines the appearance of the incidents that gave rise to hospitalization or emergency care<sup>15,16</sup>.

On the other hand, a relationship between inappropriateness and adverse drug reactions (ADRs) has been established. The risk of suffer an ADRs increases with age, due to physiological changes of the aging, changes in the pharmacokinetic and pharmacodynamic behavior of drugs, the influence of diseases, functional problems and social issues<sup>17,18</sup>.

Despite the magnitude of the problem, there is no consensus nor is there solid scientific evidence to help prevent inappropriate prescribing, especially in older people. As far as the authors know this study is the first attempt to study variables related to a lower appropriateness in polypathological patients, hence its importance.

Our population of polypathological patients was characterized by an average of over 65 years of age, be considerably polymedicated (mean number of drugs per patient of 12) so as to present a high disease burden. This profile has previously been described in numerous publications<sup>19,20</sup>.

In this study, when we did the diagnosis of collinearity, it was observed that it exists between “Charlson Comorbidity Index” and “number of categories of polypathological patients”. This situation determined that two multivariate models were realized. This collinearity is logical because both variables are conceptually linked, as they determine in one or another way the disease burden.

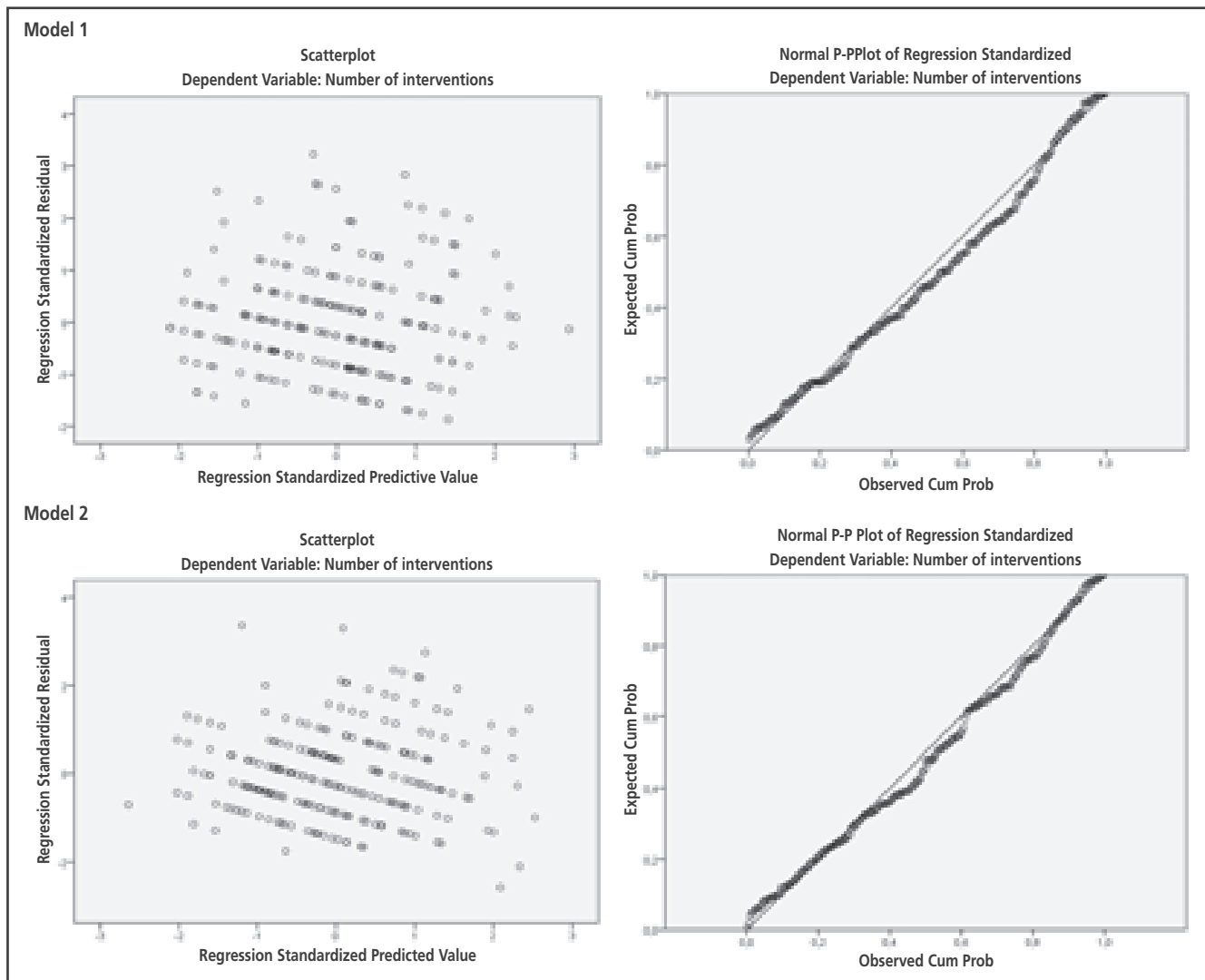
**Table 2.** Results of multivariate analysis for both models

	Model 1		Diagnosis collinearity		Model 2		Diagnosis collinearity	
	B*(95% CI)	p	T <sup>&amp;</sup>	VIF <sup>#</sup>	B*(95% CI)	p	T <sup>&amp;</sup>	VIF <sup>#</sup>
(Constant)	-0.140 (-1.075; 0.795)	0.768			-0.069 (-1.072; 0.934)	0.892		
Number of diagnoses	<b>0.092</b> (0.009; 0.175)	0.030	0.734	1.363	<b>0.095</b> (0.009; 0.181)	0.031	0.680	1.470
Number of drugs	<b>0.156</b> (0.093; 0.219)	<0.001	0.868	1.152	<b>0.157</b> (0.094; 0.220)	<0.001	0.871	1.148
Sex (woman)	<b>0.627</b> (0.194; 1.060)	0.005	0.926	1.079	<b>0.599</b> (0.174; 1.025)	0.006	0.960	1.042
Categoríe of inclusion A1 (yes)	<b>0.297</b> (-0.184; 0.778)	0.225	0.904	1.106	<b>0.310</b> (-0.171; 0.791)	0.205	0.907	1.102
Categoríe of inclusion B2 (yes)	<b>0.468</b> (-0.056; 0.992)	0.080	0.659	1.517	<b>0.548</b> (0.085; 1.012)	0.021	0.842	1.187
Charlson index	<b>0.049</b> (-0.102; 0.200)	0.525	0.618	1.619	<b>0.019</b> (-0.251; 0.289)	0.889	0.742	1.347

\*: B= Regression Unstandardized coefficients; &: T= Tolerance; #: VIF= Variance inflation factor.

Model 1: Durbin-Watson = 1.959; R<sup>2</sup>=0.234.

Model 2: Durbin-Watson = 1.956; R<sup>2</sup>= 0,233



**Figure 1.** Scatter plots for models 1 and 2.

The results of the multivariate analysis show that, for both models, variables such as the number of drugs or the number of diagnoses may determine the appropriateness, so that a greater number of drugs and number of diagnoses increases the presence of inappropriateness. This is reasonable and is in line with data available in the literature, pointing to poly pathological patients as the most vulnerable among chronic patients. Moreover, being a woman seems to determine a greater presence of inappropriateness, although the clinical relevance of this difference between men and women is questionable, since the mean difference of interventions is one.

In one of the models (based on the number of categories as poly pathological patients) the presence of category B2 (chronic kidney disease) determines a lower appropriateness. This can be justified based on the need for dose adjustment of drugs.

However, both models explain 23.4% and 23.3% respectively of the total variability in the number of interventions. More covariates would be necessary to arrive

at an appropriate percentage which explains the variability of this variable.

Other studies, such as the REPOSI group, show results on the same line. Nobili et al 2011<sup>21</sup>, on the basis that the multimorbidity and polypharmacy are associated with hospitalization rates assessed whether certain groups of diseases carried a greater polypharmacy. The strongest association between clusters of diseases and polypharmacy was found for diabetes mellitus plus coronary heart disease plus cerebrovascular disease, diabetes plus coronary heart disease, and heart failure plus atrial fibrillation. In our study, the average of drugs per patient was approximately of 12, and the cardiac pathology constitutes the majority.

This study is not without limitations. First, the strategy developed for pharmaceutical interventions includes a clear subjective component, which is the modified MAI. Moreover, the study is conducted at local level in a tertiary hospital, which may influence the external validity of the results.

In conclusion, the appropriateness of pharmacological treatment decreases with increasing the number of drugs and the number of diagnoses, as well as in female gender. The presence of the B2 category also seems to determine a minor appropriateness. However, both multivariate models explain a low percentage of the variability in the number of interventions.

Given these results, new lines of research are open. A very interesting study could be whether interventions to improve the appropriateness of pharmacological treatment in patient's candidates to the same mean better health outcomes, ie, evaluate the effectiveness of these intervention models.

## Bibliography

- Pérez Fuentes MF, Castillo Castillo R, Rodríguez Toquero J, Martos Lopez E, Morales Mañero A. *Adecuación del tratamiento farmacológico en población anciana polimedica*. Medicina de Familia. 2002; 1:23-8.
- Lu YC, Ross-Degnan D, Soumerai SB, Pearson SA. Interventions designed to improve the quality and efficiency of medication use in managed care: A critical review of the literatura-2001- 2007. *Helth Services Research*. 2008;8:75-86.
- Rochon PA, Gurwitz JH. Prescribing for seniors: Neither too much nor too little. *JAMA*. 1999; 282:113-5.
- Simonson W, Feinberg JL. Medication-related problems in the elderly: defining the issues and identifying solutions. *Drugs Aging*. 2005;22:559-69.
- Spinewine A, Schmader KE, Barber N, Hughes C, Lapane KL, Swine C, et al. Appropriate prescribing in elderly people: How well can it be measured and optimised? *Lancet*. 2007; 370:173-84.
- Ollero M, Álvarez TM, Barón FB, Bernabeu M, Codina A, Fernández A, et al. Integrated care process. Pluripathological patients Care. 2nd edición. Andalusia: Ministry of Health; 2007.
- Ramírez Duque N, Ollero Baturone M, Bernabeu Wittel M, Rincón Gómez M, Ortiz-Camuñez MA, García-Morillo JS. Clinical, functional, mental and sociofamiliar features in pluripathological patients. One-year prospective study in Primary Health Care. *Rev Clin Esp* 2008; 208:4-11.
- Santos Ramos B, Otero López MJ, Galván Banqueri M, Alfaro Lara ER, Vega Coca MD, Nieto Martín MD, et al. Health care models for patients with multiple chronic conditions and the role of the hospital pharmacy. *Farm Hosp* 2012; 36:506-17.
- Bernabeu-Wittel M, Ollero-Baturone M, Moreno-Gaviño L, Barón-Franco B, Fuertes A, Murcia-Zaragoza, J et al. Development of a new predictive model for polypathological patients. The PROFUND index. *Eur J Intern Med*. 2011;22:311-7.
- Alfaro Lara ER, Vega Coca MD, Galván Banqueri M, Marin Gil N, Nieto Martín MD, Pérez Guerrero C, et al. Selection of tools for reconciliation, compliance and appropriateness of treatment in patients with multiple chronic conditions. *Eur J Intern Med*. 2012; 23:506-12.
- Galván-Banqueri M, de la Higuera-Vila Laura, Vega-Coca MD, Nieto-Martín MD, Pérez-Guerrero C, Santos-Ramos B. Reliability of a questionnaire for pharmacological treatment appropriateness in patients with multiple chronic conditions. *Eur J Intern Med*. 2013; 24:420-4.
- Galván-Banqueri M, González-Méndez A, Alfaro-Lara ER, Nieto-Martín MD, Pérez- Guerrero C, Santos-Ramos B. Evaluation of the appropriateness of pharmacotherapy in patients with high comorbidity. *Aten Prim*. 2013; 45: 235-43.
- 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.
- Martín I, Gorroñoigoitia A, Gómez J, Baztan JJ, Abianza P. *El anciano frágil. Detección y tratamiento en AP*. *Aten Prim*. 2010; 42: 388-93.
- Garfinkel D, Mangin D. Feasibility Study of a Systematic Approach for Discontinuation of Multiple Medications in Older Adults. *Arch Intern Med*. 2010; 170:1648-1654.
- Baena JM, Martínez MA, Tomás J. *Selección de medicamentos en el anciano (I). Características diferenciales y criterios genéricos de selección*. FMC. 2003; 10: 501-7.
- Onder G, Petrovic M, Tangiisuran B, Meinardi MC, Markito-Notenbomm NP, Sommers A et al. Development and validation of a score to assess risk of adverse drug reactions among inpatient patients 65 years or older: the GerontoNet ADR risk score. *Arch Intern Med*. 2010; 170: 1142-8.
- Mangoni AA, Jackson SH. Age-related changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics: basic principles and practical applications. *Br J Clin Pharmacol* 2004; 57: 6-14.
- Bernabeu-Wittel M, Barón-Franco B, Murcia-Zaragoza J, Fuertes-Martín A, Ramos-Cantos C, Fernández-Moyano A et al. A multi-institutional, hospital-based assessment of clinical, functional, sociofamiliar and health-care characteristics of polypathological patients (PP). *Arch Gerontol Geriatr*. 2011;53:284-91.
- Ramírez-Duque N, Ollero-Baturone M, Bernabeu-Wittel M, Rincón-Gómez M, Ortiz-Camuñez MA, García-Morillo S. Clinical, functional, mental and sociofamiliar features in pluripathological patients. One-year prospective study in Primary Health Care. *Rev Clin Esp*. 2008;208:4-11.
- Nobili A, Marengoni A, Tettamanti M, Salerno F, Pasina L, Franchi C et al. Association between clusters of diseases and polypharmacy in hospitalized elderly patients: Results from the REPOSI study. *Eur J Intern Med*. 2011; 22: 597-602.



## ORIGINALES

## Experiencia clínica en cambio de opioides en el tratamiento del dolor crónico no oncológico

F. J. López-Pérez<sup>1</sup>, A. Mínguez-Martí<sup>2</sup>, E. Vicario-Sánchez, A. Pastor-Clérigues<sup>1</sup>, J. Sanfeliu-García<sup>1</sup> y M. P. Ortega-García<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Farmacia. Consorcio Hospital General Universitario de Valencia. <sup>2</sup>Unidad del dolor. Servicio de Anestesia, Reanimación y Tratamiento del Dolor. Consorcio Hospital General Universitario de Valencia. España.

### Resumen

**Objetivo:** Analizar la *mejoría clínica* de los pacientes sometidos a cambio de opioide y describir el protocolo utilizado para el cambio.

**Método:** Estudio observacional retrospectivo. Se seleccionaron pacientes sometidos a cambio de opioide en el periodo de estudio (18 meses). Fueron criterios para cambio de opioide: tratamiento con fármacos escalón 3 de la escalera de la OMS junto a coadyuvantes durante más de 6 meses y presentar una escala análogo visual del dolor de al menos 5, con o sin efectos adversos asociados.

**Se definieron las variables:** *mejoría clínica*, como una disminución superior o igual a 3 de escala análogo-visual, o la supresión de dos o más efectos adversos; y *reducción de dosis equianalgésica*, que se calculó mediante comparación de dosis equianalgésicas del opioide inicial y final.

**Resultados:** Se estudiaron 9 pacientes de los que la variable *mejoría clínica* resultó positiva en 7 de ellos (77%). La reducción de dosis media fue del 37% (-72% +18%) con respecto a la dosis equianalgésica. Cinco pacientes (55%) presentaban reacciones adversas antes del cambio de opioide; mientras que sólo uno (11%) tras la intervención.

**Conclusiones:** El cambio de opioide fue ventajoso en el manejo de pacientes con dolor crónico no oncológico y baja respuesta al tratamiento opioide y/o con efectos adversos. Para realizar un cambio de opioide con seguridad se debe reducir dosis inicialmente del nuevo opioide. Estudios prospectivos bien diseñados permitirían alcanzar mayor consenso para la aplicación del cambio de opioide en el manejo del dolor crónico no oncológico.

### PALABRAS CLAVE

Dolor crónico; Cambio de opioide; Tratamiento opioide

### Clinical experience in opioid switch for noncancer chronic pain treatment

#### Abstract

**Background:** The implementation of opioid switch (OS) as a strategy in non-malignant chronic pain has been scarcely provided. This article aims to evaluate the results of OS in a Pain Treatment Unit.

**Methods:** This is an observational retrospective study in which all patients who had been subjected to OS for a period of 18 months were selected. All of them had been treated with opioids plus adjuvants for more than 6 months and had a visual analog scale (VAS) of at least 5, either with or without adverse effects.

**Two variables were defined:** clinical improvement, as a reduction equal or superior to 3 in VAS or the elimination of two or more adverse effects; equianalgesic dose reduction is the difference between initial and final opioid dose.

**Results:** 7 out of 9 (77%) patients showed clinical improvement. Median equianalgesic dose reduction was 37% (-72% +18%). Five patients (55%) presented adverse effects to opioids before the OS but only one (11%) after OS.

**Conclusions:** OS was beneficial for the management of non-malignant chronic pain patients who have poor response to opioid treatment and/or with adverse effects. A secure OS should include a reduction in equianalgesic opioid dose. Prospective studies would achieve a mayor consensus for the application of OS in non-malignant chronic pain treatment.

#### KEYWORDS

Chronic pain; Opioid switch; Opioid treatment

Farm Hosp. 2014;38(5):411-417

Farm Hosp. 2014;38(5):411-417

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: lopez\_frapera@gva.es (Francisco Javier López Pérez).

## Introducción

El dolor es el síntoma principal de muchos procesos patológicos que habitualmente demandan atención sanitaria. La prevalencia del dolor aumenta de forma paralela con el envejecimiento de la población y la cronificación de enfermedades<sup>1,2,3</sup> y constituye una patología de importancia creciente a nivel mundial. En España se estima una prevalencia del 30% para la población mayor de 55 años<sup>4</sup>. Cuando se aborda el tratamiento es importante diferenciar el tipo de dolor. Según su causa, puede ser nociceptivo, neuropático o mixto; mientras que dependiendo de su evolución, el dolor puede ser agudo o crónico<sup>5</sup>. El dolor crónico a su vez puede ser oncológico o no oncológico en función de si se asocia o no a un proceso tumoral.

El manejo del dolor crónico no oncológico (DCNO) supone un reto debido a su complejidad e imprevisibilidad de respuesta al tratamiento. Las causas por las que se produce la cronificación del dolor en estos pacientes no están claras, pero sí se conocen algunos factores fisiopatológicos, psicológicos y conductuales que la favorecen<sup>3</sup>. El uso de programas de tratamiento multidisciplinar, comparado con programas de tratamiento convencionales, muestran mayor efectividad en la reducción de la intensidad del dolor<sup>6</sup>. Dentro de esta estrategia multidisciplinar, el tratamiento farmacológico constituye la herramienta central.

Existe amplia experiencia en el uso de fármacos opioides para el tratamiento del DCNO, principalmente en dolores nociceptivos<sup>5,6</sup>. En el caso del dolor crónico neuropático, aunque la bibliografía más actual recomienda su uso, la experiencia clínica es menor y poco homogénea debido a la variabilidad de tipos de dolor neuropático<sup>3,5,6,7</sup>.

Tras una adecuada titulación de dosis, la efectividad inicial puede desaparecer gradualmente<sup>5</sup>. Los pacientes

experimentan ataques de dolor a pesar de una adecuada adherencia al tratamiento, lo que justifica el aumento de dosis. Teóricamente, los opioides no tienen techo de dosis; en la práctica, dosis progresivamente altas originan efectos adversos con escaso beneficio clínico<sup>5</sup>. Las guías clínicas sobre utilización de opioides tienen como objetivo la protección de los pacientes frente a los efectos adversos de estos fármacos<sup>3</sup>. A pesar de ello, la razón más frecuente de fracaso terapéutico con opioides es la aparición de efectos adversos intolerables como consecuencia del incremento de la dosis necesaria para controlar el dolor<sup>7</sup>. En la Tabla 1 se recogen diferentes opciones para el manejo del dolor cuando aparecen efectos secundarios intolerables al aumentar la de dosis de opioide.

La rotación o cambio de opioides (CO) es una opción más dentro del esfuerzo por mejorar la respuesta a la terapia analgésica. La estrategia del CO surge ante la expectativa de que la modificación farmacológica aumente la probabilidad de mejorar la analgesia y reducir efectos adversos<sup>9</sup>. Aunque no existen guías clínicas consensuadas para la práctica del CO<sup>7,9,10,11</sup>, éste constituye una alternativa para mejorar la respuesta al tratamiento en pacientes con tratamiento opioide de larga evolución. El mecanismo teórico por el que el CO mejora la respuesta al tratamiento, se basa en los siguientes aspectos: 1) la gran variación individual que caracteriza la respuesta terapéutica a los diferentes agonistas  $\mu$ ; 2) la variación en los coeficientes de unión a los subtipos de receptor  $\mu$  del fármaco; 3) el fenómeno de cross-tolerancia incompleta a los efectos analgésicos y no analgésicos<sup>7,9,11</sup>. La rotación de opioides se beneficia de diferencias individuales en la presencia y patrones de expresión de subtipos de receptores opioides, para los que cada opioide tiene distinta preferencia y actividad intrínseca. Aunque el mecanismo de variación

**Tabla 1.** Opciones ante control inadecuado del dolor con opioides<sup>3,7,8</sup>

Retirada de fármaco: Existirán pocos casos en los que la retirada esté indicada. A pesar de que los motivos para la interrupción de la terapia con opioides están consensuados, no existe ninguna estrategia validada para la retirada del tratamiento opioide.

Reducción de dosis: Cuando existe reducción de calidad de vida debido a efectos adversos relacionados con opioides, la reducción de dosis es el primer paso para el control de la analgesia.

Uso de coadyuvantes y tratamiento multidisciplinar: Se deben integrar terapias cognitivo-conductuales y de rehabilitación funcional que contribuyan o se vean afectadas por el DCNO. Es más probable que la terapia sea más efectiva como parte de un tratamiento multidisciplinar.

Cambio de vía: Cuando cambiamos de morfina oral o hidromorfona a infusión intratecal, la dosis diaria se puede reducir en un factor del 300%. Aunque estudios de eficacia y seguridad demuestran una mejora del tratamiento del DCNO, hay pocos estudios sobre la reducción de los efectos adversos cuando se realiza este cambio.

**Tabla 2.** Se considera el CO<sup>9</sup>

Cuando el aumento de dosis ha ocasionado efectos adversos intolerables.

Cuando el paciente tiene dolor severo, que continúa a pesar de aumentos de dosis.

Cuando el paciente puede beneficiarse de un cambio en vía de administración o de formulación.

Cuando hay un cambio en el estado clínico.

Cuando hay consideraciones económicas.

individual y crostolerancia apenas se conoce, empíricamente la rotación de opioides ha demostrado mejoras en el control del dolor y/o reducción de efectos adversos<sup>3</sup>. Las situaciones en las que el CO se considera una opción se exponen en la Tabla 2.

El objetivo general de este estudio fue analizar la variable mejora clínica en los pacientes que se sometieron a CO. Además se describe el protocolo de CO utilizado.

## Método

Se realizó un estudio observacional retrospectivo en una unidad de dolor de un hospital de segundo nivel, durante un período de 18 meses (Abril 2012-Septiembre 2013). Esta unidad recibe pacientes derivados de atención primaria, de servicios hospitalarios propios y de hospitales terciarios. Está formada por un equipo multidisciplinar de 3 anestelistas, un médico de familia, un farmacéutico, un psicólogo y un enfermero. El estudio se plantea desde la consulta de farmacia donde se participa activamente en el manejo farmacológico del paciente con dolor de larga evolución.

La recogida de datos se realizó mediante revisión sistemática de historias clínicas de pacientes. Estos pacientes cumplían tres características: 1) estar en tratamiento analgésico escalón 3 de la escalera analgésica de la OMS asociado a coadyuvantes; 2) duración del tratamiento superior a 6 meses; 3) Escala Análogo-Visual (EVA) del dolor mantenida superior o igual a 5 con presencia o no de efectos adversos. Todos los pacientes a los que se sometió a CO en el periodo seleccionado forman parte del estudio. El periodo de tiempo quedó determinado por la disponibilidad de datos. Todos los registros demográficos, clínicos y de las variables determinadas se obtuvieron de la historia clínica. No se recogieron datos de seguimiento de estos pacientes una vez alcanzaron dosis estables del nuevo opioide.

De entre la información recogida en la historia clínica se consideraron los siguientes datos:

- Datos demográficos: edad y sexo
- Datos clínicos: patología base, intervenciones quirúrgicas previas, diagnóstico psiquiátrico, causas del CO y evaluación del dolor (EVA).
- Datos terapéuticos: polifarmacia, tiempo de tratamiento con opioides antes del CO, opioides basales/finales, número de efectos adversos y de rotaciones incompletas.

Se definieron las siguientes variables:

- a. *mejoría clínica*, variable principal del estudio. Variable dicotómica que se considera positiva cuando hay una reducción superior o igual a 3 puntos de la escala análogo-visual del dolor, o cuando se suprimen dos o más efectos adversos.
- b. *reducción de dosis equianalgésica*, se expresó en porcentaje y se calculó mediante comparación de dosis de opioide, inicial y final, convertidas a dosis de morfina IV.

Se empleó el siguiente procedimiento para el CO: (Figura 1) El CO se inició en todos los casos previo acuerdo consensuado con el paciente. Una vez seleccionado el paciente, y antes de iniciar el CO, se informó al paciente de los riesgos y beneficios esperados y de las alternativas terapéuticas disponibles.

El CO se inicia reduciendo la dosis de opioide de partida, de esta forma se consigue mayor seguridad y predisposición del paciente para la realización del CO. Esto supuso volver a dosis anteriores al último ascenso, o a dosis a las que los efectos adversos eran tolerables. Se incluyó la prescripción de morfina oral para controlar posibles ataques de dolor y se solicitó al paciente la realización de un control de su consumo. En la siguiente cita, el médico tras la entrevista, sustituía aproximadamente el 50% la dosis del opioide inicial por la dosis equianalgésica del nuevo fármaco. En este cambio se consideraron las presentaciones comerciales disponibles, las características clínicas del paciente y una reducción del al menos el 30% respecto a la dosis tabulada.

A los 15 días aproximadamente, se realizó la evaluación del dolor y efectos adversos: en los casos en los que los pacientes manifestaban falta de respuesta terapéutica o aumento de efectos adversos a pesar del CO, se planteaba un nuevo CO. Si los pacientes presentaban buena tolerancia al CO, se procedía a la retirada del opioide inicial y a su sustitución por la dosis equianalgésica del nuevo fármaco. La reducción final con respecto al opioide inicial se mantuvo al menos en un 30%. Se respetó el opioide de corta acción para el dolor irruptivo. En las próximas entrevistas se reevaluó el dolor para ajuste y seguimiento de los efectos adversos. A través del seguimiento del consumo de la morfina oral se realizó la titulación de dosis del nuevo fármaco.

La actividad de la consulta de farmacia de la unidad del dolor consistió en identificar a los pacientes susceptibles de CO durante visitas rutinarias de control de tratamiento. Una vez seleccionados y siempre que el paciente aceptaba la intervención se les derivó al médico para realizar la estrategia de CO. Además, el farmacéutico realizó consejo farmacéutico, llevó el seguimiento y registro de los pacientes, el control de efectos adversos y la evaluación del dolor. Esta evaluación se llevó a cabo en dos momentos fundamentales, después de la introducción del nuevo opioide y tras la sustitución completa del opioide basal.

Según el registro de EVA inicial/final y del número de efectos adversos se identificaron a los pacientes con *mejoría clínica*. Se obtuvo el porcentaje de *reducción de dosis* para cada paciente sometido a CO de la comparación de dosis opioides anteriores y posteriores a la intervención, previamente convertidas a dosis equianalgésicas de morfina IV, según referencia de Trescot et al.<sup>8</sup> (Tabla 3). También se clasificaron a los pacientes según el tiempo de tratamiento con opioides, según el opioide de partida, según el opioide final y según la causa del cambio.



Se realizaron distribuciones de frecuencias de todas las variables y se calcularon medias y medianas de las variables de interés.

### Resultados

Se encontraron 9 pacientes, todas ellas mujeres, a las que se sometió a CO en el periodo establecido. Las características demográficas y clínicas se detallan en la tabla 4. La mediana de edad de las pacientes fue 82 años (62-85), y todas ellas estaban en tratamiento crónico con más de 4 fármacos. Las patologías más frecuentes fueron artrosis y lumbalgia. Cuatro de las pacientes se habían sometido a intervenciones quirúrgicas previas y tres estaban en tratamiento psiquiátrico.

La tabla 5 resume datos terapéuticos de los pacientes en el estudio. La mediana de duración de tratamiento

opioides previa al CO fue 60 meses (8-120). Mediana EVA inicial 7 (4-10). Las causas más frecuentes del CO fueron ineficacia o la combinación de ineficacia junto a efectos adversos. En seis de los pacientes el opioide inicial era fentanilo transdérmico, en dosis de entre 75-150mcg/h; también en seis de los pacientes se decidió el CO a oxycodona/naloxona, en dosis de entre 30-80mg/día. El tiempo de CO medio fue de 55 días, desde el inicio hasta que se alcanza la titulación estable del nuevo fármaco. La mediana EVA final fue de 4 (0-7), donde ningún paciente demostró empeoramiento.

El análisis de mejora clínica mostró resultado positivo para 7 de los 9 pacientes (77%), cinco pacientes por mejora EVA y dos por reducción de efectos adversos. Cuatro pacientes no mostraron mejora en escala EVA. La reducción de dosis media fue de un 37% (Figura 2). Un paciente (P4) aumento la dosis según tabla equianalgésica-

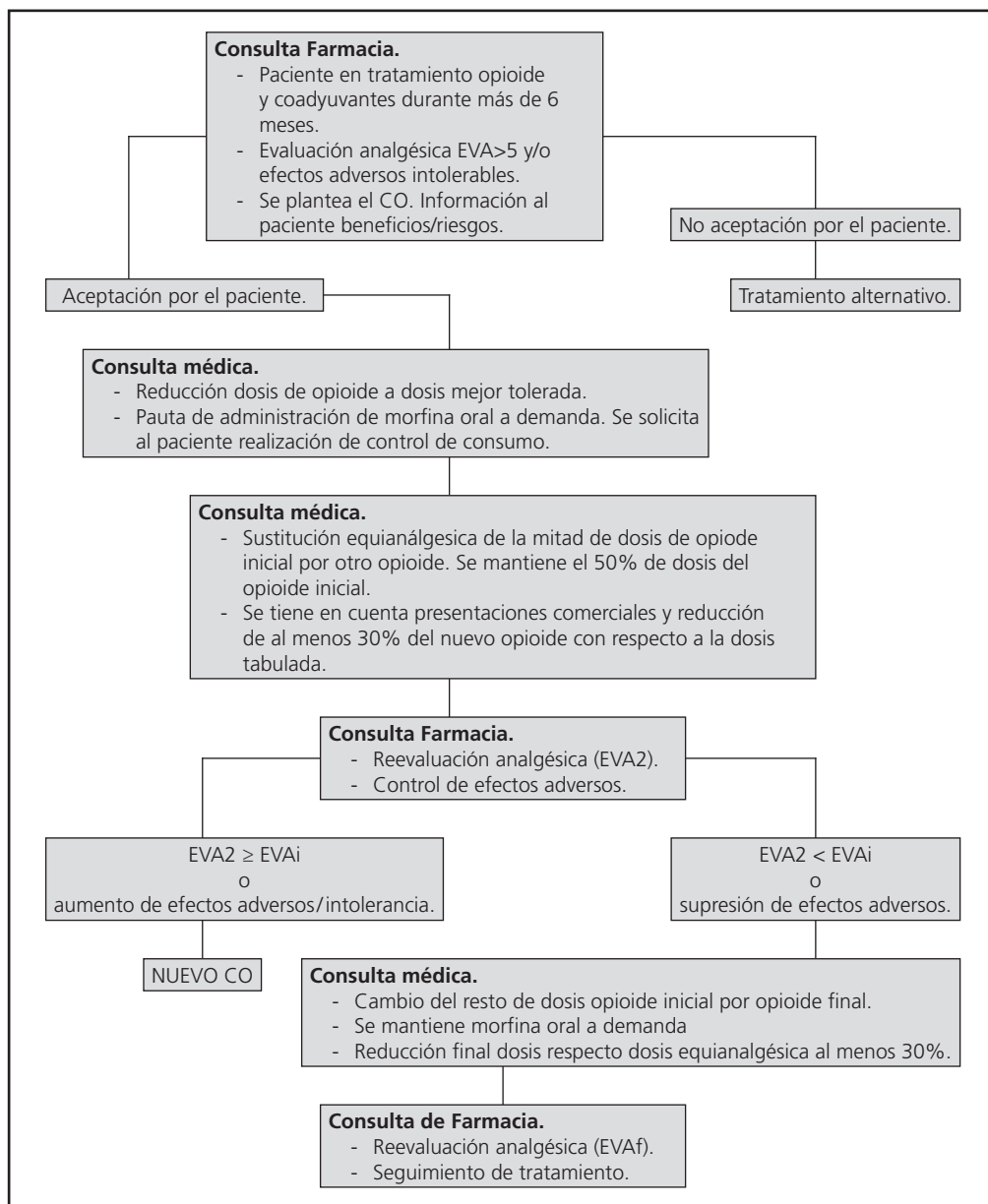


Figura 1. Algoritmo de Cambio de Opioides (CO).

**Tabla 3.** Tabla equianalgésica modificada de Trescot et al<sup>8</sup>

Opioide	Dosis	Dosis equianalgésica morfina IV
Fentanilo transdérmico	25mcg/h	15mg
Oxicodona oral	1,5mg	1mg
Morfina oral	3mg	1mg
Tapentadol oral	7,5mg	1mg

IV: intravenoso; mcg: microgramo; h: hora; mg: miligramo

ca un 18%; la máxima reducción fue de un paciente (P2) que redujo dosis un 72%. Antes del CO, el 55% de los pacientes (n=5) tenían registro en la historia clínica de efectos adversos asociados al tratamiento opioide; mientras que una vez realizada la intervención, sólo un 11% (n=1) de los pacientes mantuvo presencia de efectos adversos. Los pacientes que mostraron mejora clínica por reducción de efectos adversos fueron, un paciente (P5) que se suprimió estreñimiento, sudoración/escalofríos y pérdida de peso; y en el otro (P9), que redujo sudoración/escalofríos y estreñimiento. El 44% de los pacientes (n=4) presentaron cambios en la regulación térmica que se manifestaban con presencia de sudor y escalofríos (ésta fue la reacción adversa basal más frecuente). Un paciente presentó una rotación incompleta y otro dos, principalmente por intolerancia al nuevo opioide. En ningún caso el CO fue fallido, dado que ningún paciente volvió al opioide inicial. Todos los pacientes que presentaban ineficacia o presencia de efectos adversos into-

lerables (n=5) alcanzaron mejoría clínica. Sin embargo, sólo el 50% de los pacientes alcanzaron mejoría cuando coexistían ineficacia y efectos adversos (n=4).

## Discusión

Siete pacientes mostraron *mejoría clínica* tras la intervención, en ningún caso hubo EVAf > EVAi ni aumento de los efectos adversos. Este resultado muestra que el CO fue ventajoso para el alivio del dolor y en el control de los efectos adversos de pacientes con dolor crónico no oncológico de larga evolución cuando aparece ineficacia o efectos adversos intolerables. La bibliografía existente relativa a CO en pacientes con dolor crónico no oncológico es limitada, sin embargo existen estudios<sup>3,7,9,12</sup> que han empleado CO con buenos resultados. En cuanto a publicaciones relativas a la rotación de opioides en pacientes con dolor oncológico, McNicol et al.<sup>13</sup> en una revisión sistemática de 67 publicaciones concluyeron que el CO originaba un mejor control del dolor y una reducción de los efectos adversos. De la misma manera, algunos ensayos clínicos demuestran que la rotación opioide produce un alivio del dolor efectivo con menos efectos adversos<sup>7</sup>. Se trata de tres ensayos clínicos prospectivos en los que se cambia altas dosis de morfina, a fentanilo trasdérmico o parenteral (n=20) en pacientes oncológicos<sup>13</sup>; oxicodona oral (n=27)<sup>14</sup> y a buprenorfina trasdérmica (n=42)<sup>15</sup>. La razón de la rotación fue analgesia inadecuada con efectos adversos intolerables que impedían el aumento de dosis. Se sustituyó la morfina y se ajustó la dosis del nuevo opioide, el resultado fue un mejor control del dolor, sin incrementar efectos adversos. Existen estrategias documentadas de CO en función del tiempo de duración de la transición, de las dosis previas de opioide o de la causa del cambio<sup>10</sup>. El CO puede ser inmediato o paulatino. En este último caso se optará por la coexistencia ambos compuestos durante un periodo de tiempo o por la intercalación de morfina antes de introducir el nuevo opioide. También existen recomendaciones relativas a la realización del CO en función del opioide de partida y del opioide final<sup>7,8,9</sup>.

La reducción equianalgésica alcanzada en este estudio es acorde con estudios anteriores<sup>7,8,12</sup>. Hubo gran variación en las reducciones de dosis con respecto a tablas equianalgésicas debido a la variabilidad de características clínicas de los pacientes. La primera tabla de dosis equianalgésicas se publicó hace más de 40 años<sup>16,17</sup>, codificando los resultados de estudios relativos a potencia de fármacos opioides. Sin embargo actualmente muchos autores cuestionan la rigidez de las conversiones<sup>7,9,12,15</sup>. Las tablas equianalgésicas sirven de orientación al prescriptor para estimar la dosis óptima del nuevo opioide pero tienden a dar la dosis más alta para alcanzar efectos analgésicos comparables. La conversión debe tener en cuenta las particularidades de los fármacos que se intercambian y las características individuales de los pacientes, como edad, función renal o efectos adversos referidos<sup>9</sup>. La insuficien-

**Tabla 4.** Características demográficas y clínicas

	N (%)
Sexo	
Femenino	9(100%)
Masculino	0
Edad (años)	
60-69	3 (33%)
70-79	1(11%)
80-89	5(56%)
Patología base	
Artrosis	3(33%)
Lumbalgia	3(33%)
Neuralgia trigémino	1(11%)
Úlcera maleolar	1(11%)
Escoliosis severa	1(11%)
Intervenciones quirúrgicas previas	
Sí	4 (44%)
No	5 (56%)
Diagnóstico psiquiátrico	
Sí	3 (33%)
No	6(67%)

N: número de pacientes

**Tabla 5.** Características del tratamiento.

Tiempo de tratamiento antes del CO	N(%)	Causa del cambio	N(%)
Entre 6-12 meses	2 (22%)	Ineficacia	4(45%)
Entre 12-24 meses	2 (22%)	Efectos secundarios	1(11%)
> 24 meses	5 (56%)	Ambos	4(45%)
EVA basal	N(%)	EVA final	N(%)
5	1(11%)	0	1(11%)
7	6 (66%)	4	5 (56%)
8	1(11%)	7	3 (33%)
10	1(11%)		
Efectos adversos basal total	N	Efectos adversos final total	N
Sudoración y escalofríos	4	Sudoración y escalofríos	1
Estreñimiento	2	<b>TOTAL</b>	<b>1</b>
Pérdida de peso	1		
Temblores	1		
<b>TOTAL</b>	<b>8</b>		
Opioide basal	N(%)	Opioide final	N(%)
Fentanilo (p)	6(67%)	Oxicodona/Naloxona (vo)	6(67%)
Oxicodona/Naloxona (vo)	1(11%)	Oxicodona (vo)	1(11%)
Morfina (vo)	1(11%)	Tapentadol (vo)	1(11%)
Tapentadol (vo)	1(11%)	Morfina (vo)	1(11%)

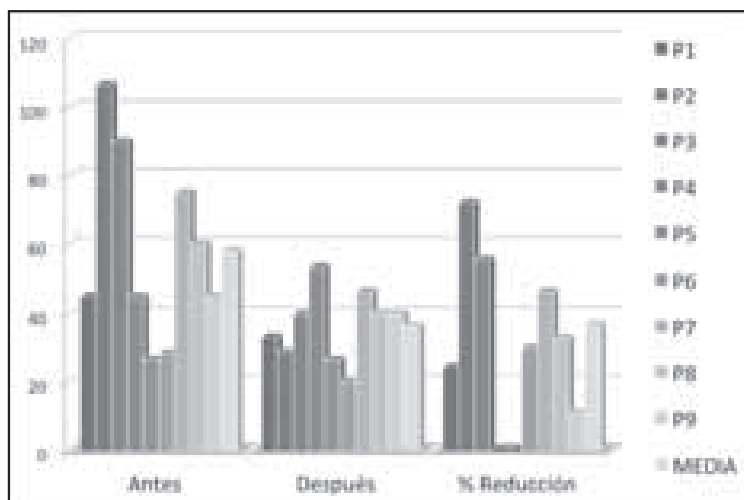
CO: cambio de opioide; N: número de pacientes; (p) parche; (vo) vía oral

cia renal puede cambiar la potencia de algunos fármacos que dependen del aclaramiento renal<sup>9</sup>. Pacientes con insuficiencia adrenal e hipotiroidismo pueden mostrar alta respuesta a opioides<sup>7,9</sup>.

La etiología subyacente también es un factor determinante en el CO<sup>7,12</sup>. Además de las características poblacionales, los ratios de conversión pueden ser diferentes según la sensibilidad de la etiología subyacente. Diferentes síndromes dolorosos pueden tener una respuesta clínica variable y altamente impredecible, lo que resta importancia a las tablas equianalgésicas<sup>7</sup>. Una adecuada titulación de dosis inicial y apropiada adherencia es fundamental<sup>7,12</sup>;

si la dosis de opioide no es adecuada como inicio, es menos probable que la dosis de conversión sea efectiva. La falta de adherencia puede restar efectividad al tratamiento y facilitan la aparición de ataques de dolor o de efectos adversos.

Este estudio presenta las limitaciones propias de un estudio retrospectivo con bajo tamaño muestral y además con ausencia de hombres, lo que resta relevancia. El escaso número de pacientes se debió al limitado número de pacientes candidatos y a la falta de accesibilidad a datos previos a la fecha de inicio. La valoración de los efectos adversos no se pudo graduar por tratarse de un



**Figura 2.** Dosis opioide equivalentes de morfina IV antes y después del CO.

estudio retrospectivo. No existía ninguna escala previa de valoración establecida, de forma que solo se registró la presencia o ausencia de efectos adversos. No hubo anotaciones en la historia clínica del consumo de morfina oral a demanda ni se pudo establecer una cronología estándar para realizar el seguimiento de todos los pacientes a lo largo del CO.

El análisis realizado permitió destacar la importancia de realizar una reducción del opioide basal, antes de iniciar el CO, que mejora la tolerancia y predispone al paciente al nuevo opioide. Esta reducción es la responsable del descenso medio superior al 30% en potencia relativa según las tablas equianalgésicas. Estas tablas deben ser consideradas como una primera aproximación para obtener la nueva dosificación del nuevo opioide, a las que se deben aplicar otros criterios (poblacionales, personales, etiológicos,...) para tratar de individualizar la dosificación del nuevo opioide<sup>7,9</sup>. La ausencia de estudios prospectivos y la falta de consenso de guías clínicas limitan la aplicación del CO para el manejo del dolor crónico no oncológico. A pesar de la publicación de algunas guías clínicas<sup>18</sup> y de libros específicos sobre conversión de opioides<sup>19</sup>, organizaciones como la American Academy of Pain Medicine (AAPM) se abstienen de hacer recomendaciones sobre rotación de opioides<sup>11</sup>. La realización de estudios prospectivos arrojaría luz sobre una intervención que puede mejorar la calidad de vida de pacientes con dolor.

El tratamiento del dolor no oncológico con opioides es un asunto controvertido en el ámbito sanitario. Actualmente existe cierta reticencia a tratar este tipo de dolor con opioides, probablemente debido a una sobreestimación de los riesgos, lo que a su vez, hace más probable el fracaso en la terapia analgésica. Esto se refleja en múltiples estudios, como el publicado por la AAPM<sup>20</sup>, donde se estimó que más de 4 de cada 10 pacientes con dolor moderado-severo de tipo crónico no obtienen un alivio adecuado del dolor. La percepción de infra-dosificación en el tratamiento analgésico lleva a uno de cada cuatro pacientes a cambiar de profesional sanitario 3 o más veces<sup>20</sup>. La atención farmacéutica como parte del tratamiento multidisciplinar del dolor, permite potenciar la adherencia al tratamiento y controlar los aumentos de dosis y efectos adversos. Además permite detectar y corregir carencias que puedan incidir o distorsionar el beneficio terapéutico perseguido<sup>21</sup>. Desde nuestra experiencia, consideramos que la intervención del farmacéutico en el tratamiento del paciente con dolor crónico genera un vínculo entre el profesional sanitario y el paciente que permite mejorar las expectativas de éxito terapéutico. De la misma forma, reduce la carga asistencial médica y contribuye a la calidad y seguridad del tratamiento opioide.

## Bibliografía

1. Freburger JK, Holmes GM, Agans RP, Jackman AM, Darter JD, Wallace AS, Castel LD, Kalsbeek WD, Carey TS. The rising prevalence of chronic low back pain. *Arch Intern Med* 2009; 169: 251-258.
2. Manchikanti L, Singh V, Datta S, Cohen SP, Hirsch JA. Comprehensive Review of Epidemiology, Scope, and Impact of Spinal Pain. *Pain Physician*. 2009; 12: E35-E70.
3. Oscar A de Leon-Casasola. Opioids for chronic pain: new evidence, new strategies, safe prescribing. *The American Journal of Medicine* 126,S3-S11. 2013
4. Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Grupo de Expertos. Unidad de tratamiento de dolor: estándares y recomendaciones. Madrid: 2011.
5. Sociedad Española del Dolor. Grupo de Opioides. Guía clínica de la utilización de opioides en dolor crónico no oncológico.
6. Practice guidelines for chronic pain Management. American Society of Anesthesiologists task force on chronic pain and American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine. *Anesthesiology* 2010; 112:810-33
7. Vissers ZCP, Besse K, Hans G, Devulder J, Morlion B. Opioid rotation in the management of chronic pain: where is the evidence? *Pain practice*, Volume 10, Issue 2, 2010 85-93
8. Trescot A, Boswell MV, Atluri SL, Hansen HC, Deer TR, Abdi S, Jasper JF, Singh V, Jordan AE, Johnson BW, Cicala R, Dunbar E, Helm II S, Varley K, Suchdev PK, Swicegood JR, Calodney A, Ogoke BA, Stephen Minore W, Manchikanti L. Opioid Guidelines in the Management of Chronic Non-Cancer Pain *Pain Physician*. 2006;9:1-40 Actualización: *Pain Physician* 2008: Opioids Special Issue: 11:S5-S62
9. Clifford Gevirtz. Opioid rotation: Methods and Cautions. *Topics in Pain Management* vol 27, nº10 May 2012
10. Observatorio Regional de Cuidados Paliativos de Extremadura Guía Clínica Manejo de Opioides potentes para el dolor por cáncer en pacientes con enfermedad terminal. Septiembre 2011
11. Roger Chou, Gilbert J. Fanciullo, Perry G. Fine, Jeremy A. Adler, Jane C. Ballantyne et al. Clinical Guidelines for the Use of Chronic Opioid Therapy in Chronic Noncancer Pain. *The Journal of Pain*. Volume 10, Issue 2:113-130, February 2009
12. Freye E, Anderson-Hillemacher A, Ritzdorf I, Levy JV. Opioid Rotation from High-dose morphine to transdermal buprenorphine in chronic pain patients. *World Institute of Pain*. 2007 Vol 7;2:123-129
13. McNicol E, Horowicz-Mehler N, Fisk RA, et al. Management of opioid side effects in cancer-related and chronic noncancer pain: a systematic review. *J Pain*. 2003;4: 231-256.
14. Narabayashi M, Saijo Y, Takenoshita S, et al. Opioid rotation from oral morphine to oral oxycodone in cancer patients with intolerable adverse effects: an open-label trial. *Jpn J Clin Oncol*. 2008;38:296-304.
15. Walker P, Palla S, Pei BL, Kaur G, Zhang K, Hanohano J, Munsell M, Bruera E. Switching from methadone to a different opioid: what is the equianalgesic dose ratio? *Journal of Palliative Medicine* 2008. Vol 11;8:1103-1108
16. Houde R, Wallenstein S, Beaver W. Evaluation of analgesics in patients with cancer pain. *Clin Pharm*. 1966; 1: 59-97
17. Beaver W, Feise GA. A comparison of the analgesic effect of intramuscular nalbuphine and morphine in patients with postoperative pain. *J Pharmacol Exp Ther*. 1978;204:487-496
18. Perry G. Fine, Russell K. Portenoy, Ad Hoc Expert Panel on Evidence Review and Guidelines for Opioid Rotation. Establishing "Best Practices" for Opioid Rotation: Conclusions of an Expert Panel *Journal of Pain and Symptom Management* 2009. Vol. 38;3: 418-425
19. McPherson, Mary Lynn M. Demystifying opioid conversion calculations: a guide for effective dosing. 1<sup>st</sup> edition. American Society of Health System Pharmacists, Inc 2010. ISBN:978-1-58528-198-5
20. Rovine T, Lee Ferrero C. Chronic Pain In America: Roadblocks To Relief. American Pain Society, 1999 (847) 375-4843
21. Mínguez Martí A, Cerdá-Olmedo G, Valia Vera JC, López Alaracón MD, Mosalve Dolz V, de Andrés Ibáñez J. Efectividad de una consulta de atención farmacéutica para el control del dolor crónico severo. *Farm Hosp* 2005; 29: 37-42.



## ORIGINALES

## Análisis coste-utilidad de la triple terapia con telaprevir en pacientes con hepatitis C no tratados previamente

Maria Buti<sup>1</sup>, Blanca Gros<sup>2</sup>, Itziar Oyagüez<sup>2</sup>, Raúl J Andrade<sup>3</sup>, Miguel A. Serra<sup>4,5</sup>, Juan Turnes<sup>6</sup> y Miguel A. Casado<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Hospital Vall d' Hebrón, Barcelona. <sup>2</sup>Pharmacoeconomics & Outcomes Research Iberia, Madrid. <sup>3</sup>Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga. <sup>4</sup>Hospital Clínico de Valencia, Valencia. <sup>5</sup>Universidad de Valencia, Valencia. <sup>6</sup>Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra, Pontevedra. España.

### Resumen

**Introducción:** En España, con una prevalencia del 2,5%, la hepatitis C (VHC) se asocia a una elevada morbi-mortalidad. El tratamiento combinado de telaprevir y peginterferon/ribavirina ([T/PR]) es eficaz en pacientes con VHC-G1. El objetivo primario de este estudio fue evaluar la relación coste-utilidad (RCUI) de [T/PR] versus peginterferon alfa 2a/ribavirina ([PR]) en pacientes naïve VHC-G1, según el grado de fibrosis y bajo la perspectiva del sistema sanitario español.

**Metodología:** La eficacia y la incidencia de efectos adversos (EAs) se obtuvieron de los estudios ADVANCE y OPTIMIZE. La estimación de los costes de monitorización, de manejo de EAs y de la enfermedad por estados de salud (€, 2014) fueron proporcionados por el panel de expertos, según bases de costes nacionales, excepto el coste de trasplante y post-trasplante obtenido de publicaciones. Se aplicó la deducción obligatoria a los costes farmacológicos (precio de venta del laboratorio). La tasa de descuento considerada para los costes y beneficios fue 3% anual.

**Resultados:** [T/PR] proporcionó mejores resultados en salud (0,96 Años de Vida Ajustados por Calidad, AVAC) y mayor coste (17.495€) comparado con [PR], resultando una RCUI de [T/PR] versus [PR] de 18.288€/AVAC para toda la cohorte, 14.152€/AVAC para fibrosis moderada, 11.364€/AVAC para fibrosis en puentes y 15.929€/AVAC para cirrosis. Considerando toda la vida del paciente, [T/PR] podría evitar 12 cirrosis y 4 trasplantes cada 1.000 pacientes. Con una RCUI inferior a 30.000€/AVAC en el 69% de las simulaciones del análisis probabilístico [T/PR] sería eficiente versus [PR] en pacientes naïve, independientemente del grado de fibrosis.

### Cost-utility analysis of triple therapy with telaprevir in treatment-naïve hepatitis C patients

#### Abstract

**Introduction:** The prevalence of Hepatitis C (HCV) in Spain is 2,5%, with a high morbimortality rate. Triple therapy based on telaprevir plus peginterferon/ribavirin ([T/PR]) has demonstrated to be an effective approach in treatment-naïve G1-HCV patients. This analysis evaluated, through a Markov model, the incremental cost-effectiveness ratio of triple therapy compared to peginterferon/ribavirin ([PR]) alone in naïve patients depending on fibrosis stage, from the Spanish Healthcare Authorities perspective.

**Methods:** Efficacy results and adverse events incidence were based on the combined results of ADVANCE and OPTIMIZE studies. Adverse events and disease-related costs (€, 2014) were built up from panel expert opinion except from transplant and post-transplant costs, taken from published data. Drug costs were obtained from national databases and adjusted for the mandatory deduction. Outcomes and costs were both discounted at 3%/year.

**Results:** The analysis shows higher costs and improved outcomes associated with [TR/PR] relative to [PR] alone, resulting in an incremental cost-effectiveness ratio (ICER) of €18,288/QALY for all the cohort, €14,152/QALY for moderate fibrosis, €11,364/QALY for bridging fibrosis, €15,929/QALY for cirrhosis. Over a lifetime period, the use of [T/PR] could avoid 12 cirrhosis and 4 liver transplants per 1,000 patients compared to [PR] alone. The probabilistic analysis, following 10,000 Montecarlo simulations, demonstrated the probability of an ICER below a €30,000/QALY gained threshold of 69%. At a willingness-to-pay of €30,000/QALY, [T/PR] could be considered as an

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ioyaguez@porib.com (Itziar Oyagüez).

**PALABRAS CLAVE**

Hepatitis C; Genotipo 1; Telaprevir; Coste-utilidad; Peginterferon alfa 2a; Ribavirina

Farm Hosp. 2014;38(5):418-429

**Introducción**

La prevalencia de la hepatitis C (VHC) en España se sitúa en un 2,5%, una de las más altas en los países de nuestro entorno<sup>1</sup>.

A pesar de que la infección aguda es autolimitada, la tasa de cronicidad alcanza el 75-85%<sup>2</sup>, desarrollando cirrosis el 16% de los pacientes a los 20 años del inicio de la enfermedad<sup>3</sup>. La incidencia de carcinoma hepatocelular en estos pacientes es del 1,1% a un año, 1,9% en tres años y 5,0% en cinco años<sup>4</sup>.

El número de fallecimientos atribuibles a VHC en España se estimó en el año 2010 en 4.342, sobre un total de 360.391 muertes producidas ese año<sup>5</sup>.

Por otro lado, el coste asociado a la progresión y las complicaciones derivadas de la patología hepática también tienen un impacto relevante. Según un estudio naturalístico multicéntrico retrospectivo llevado a cabo en Europa, la enfermedad hepática supuso un coste promedio mensual de 644,77€ por paciente, siendo el 50,6% costes derivados de la hospitalización<sup>6</sup>.

El objetivo de la terapia en pacientes con VHC es alcanzar Respuesta Viral Sostenida (RVS), que se define como la ausencia de ARN-VHC en el suero, a los seis meses de finalizar el tratamiento. Un estudio prospectivo en 1.000 pacientes con VHC demostró que aquellos pacientes que lograban alcanzar una RVS tuvieron una tasa de trasplante (2,2% versus 21,3%) y muerte (2,7% versus 27,2%) diez veces menor que aquellos en los que el tratamiento no fue efectivo<sup>7,8</sup>.

Hasta la aparición de los nuevos inhibidores de proteasa (telaprevir y boceprevir), el tratamiento de elección en los pacientes con VHC genotipo 1 consistía en la administración de biterapia con peginterferon y ribavirina ([PR]). La incorporación de estos inhibidores a la biterapia se conoce como triple terapia.

El tratamiento con telaprevir asociado a [PR] ([T/PR]) ha demostrado una eficacia superior frente a [PR] en términos de RVS en ensayos fase III en pacientes pre-tratados (REALIZE)<sup>9</sup> y sin tratamiento previo (ADVANCE)<sup>10</sup> (OPTIMIZE)<sup>11</sup>.

El estudio pivotal fase III ADVANCE<sup>10</sup>, demostró una diferencia en RVS en los pacientes con [T/PR] frente a los pacientes tratados con [PR] del 31% (IC95% (24 - 38),  $p < 0.001$ ). Posteriormente se llevó a cabo el estudio OPTIMIZE<sup>11</sup> que demostró resultados similares de eficacia para la administración de telaprevir en combinación con [PR] cada 8 o cada 12 horas.

efficient option compared with [PR] alone for treatment-naïve genotype 1 HCV patients, over a lifetime horizon.

**KEYWORDS**

Hepatitis C; Telaprevir; Genotype 1; Cost-effectiveness; Peginterferon alfa 2a; Ribavirine

Farm Hosp. 2014;38(5):418-429

Dadas las diferencias en RVS de [T/PR] frente a [PR] cabría esperar por lo tanto una importante reducción de la mortalidad y de la tasa de trasplante en estos pacientes, sin embargo [T/PR] presenta una mayor incidencia de efectos secundarios y un mayor coste de tratamiento.

El objetivo de este estudio fue evaluar la eficiencia de la triple terapia con telaprevir en comparación con la biterapia en tres subgrupos de pacientes sin tratamiento previo (naïve), en función del grado de fibrosis hepática (fibrosis moderada, fibrosis en puentes y cirrosis), en España. El estudio incluyó también el análisis de una cohorte conjunta de los 3 subgrupos para dimensionar los resultados obtenidos en cada subpoblación.

**Métodos****Diseño del modelo**

Para estimar los costes y los beneficios en salud del tratamiento de una cohorte de pacientes con VHC en España, se utilizó un modelo de Markov diseñado en Excel que consideraba 13 estados de salud, definidos a partir de la historia natural de la enfermedad. El presente análisis es una adaptación al entorno español del modelo presentado al National Institute for health and Care Excellence (NICE). En la Figura 1 aparece el diagrama

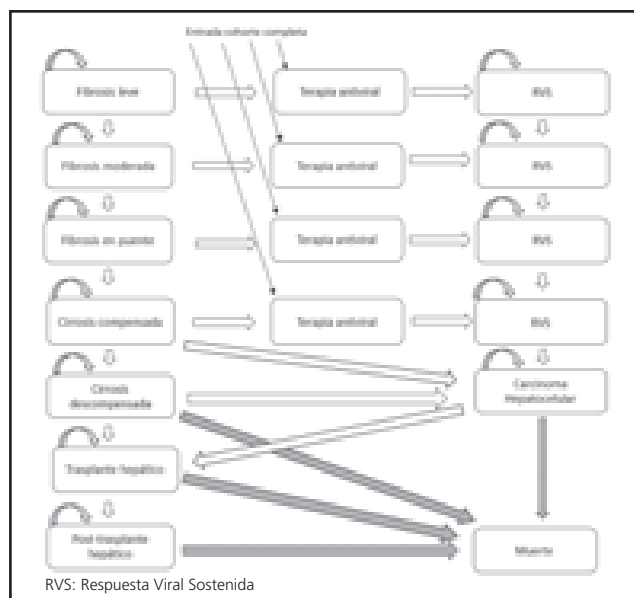


Figura 1. Modelo de Markov.

ma en el que se representan dichos estados de salud junto con las posibles transiciones entre ellos, descritas mediante flechas. Las probabilidades de transición, reflejo de la evolución natural de la enfermedad, se obtuvieron de la literatura<sup>12,13</sup>, ajustándose según la medida de eficacia en RVS observada en los ensayos clínicos<sup>10,11</sup> para cada una de las alternativas evaluadas<sup>12,13</sup> (Tabla 1). Se consideró la tasa de mortalidad por cualquier causa por franjas de edad<sup>14</sup> y en el caso de hepatocarcinoma, trasplante hepático y postrasplante se ajustó esta tasa según datos publicados<sup>12</sup>.

### Población en estudio

Las 3 subpoblaciones según grado de fibrosis hepática (fibrosis moderada, fibrosis en puentes y cirrosis), analizadas en el modelo consistieron en cohortes hipotéticas de 1.000 pacientes con VHC genotipo 1, con una edad media de 49 años<sup>10</sup>.

La cohorte conjunta de los 3 subgrupos, presentó una distribución según grados de fibrosis representativa de los pacientes analizados en los estudios ADVANCE<sup>10</sup> y OPTIMIZE<sup>11</sup>, ponderada según la población incluida en

**Tabla 1.** *Parámetros clínicos*

Estados de salud	Probabilidad de transición	
Fibrosis leve – Fibrosis moderada	0,035 <sup>13</sup>	
Fibrosis moderada – Fibrosis en puentes	0,048 <sup>13</sup>	
Fibrosis en puentes – Cirrosis Compensada	0,048 <sup>13</sup>	
Cirrosis Compensada – Cirrosis Descompensada	0,039 <sup>12</sup>	
Cirrosis Compensada – Carcinoma Hepatocelular	0,014 <sup>12</sup>	
Cirrosis Compensada RVS- Carcinoma Hepatocelular	0,007*	
Carcinoma Hepatocelular - Trasplante Hepático	0,040 <sup>12</sup>	
Carcinoma Hepatocelular – Muerte	0,430 <sup>12</sup>	
Trasplante Hepático - Muerte	0,210 <sup>12</sup>	
Post Trasplante Hepático - Muerte	0,057 <sup>12</sup>	
Estados de salud	Utilidad <sup>16</sup>	
Fibrosis leve	0,77	
Fibrosis moderada	0,66	
Fibrosis en puentes	0,55	
Cirrosis compensada	0,55	
Cirrosis descompensada	0,45	
Carcinoma Hepatocelular	0,45	
Trasplante Hepático	0,45	
Post trasplante	0,67	
Cohortes	Tasa de RVS (%)	
	[PR]	[T/PR]
Cohorte completa**	42,52	69,14
Fibrosis moderada <sup>10,11</sup>	47,52	77,38
Fibrosis en puentes <sup>10,11</sup>	32,69	64,15
Cirrosis compensada <sup>10,11</sup>	33,33	53,23
Efectos adversos	Incidencia (%)**	
	[PR]	[T/PR]
Anemia	24,76	47,66
Diarrea	19,16	24,72
Exantema	47,20	59,94
Náuseas	33,18	42,00
Prurito	40,19	52,02

[T/PR]: triple terapia basada en peginterferon alfa, ribavirina y telaprevir, [PR]: biterapia basada en peginterferon alfa y ribavirina.

\*Dato facilitado por el panel de expertos

\*\*Datos agregados para toda la cohorte de pacientes, ponderados en función del grado de fibrosis (fibrosis moderada, fibrosis en puentes, cirrosis) del estudio ADVANCE<sup>10</sup> y OPTIMIZE<sup>11</sup>

cada uno de ellos: 41,1% con fibrosis leve, 35,5% con fibrosis moderada, 14,2% con fibrosis en puentes y un 9,2% cirrosis. Los pacientes comenzaron la simulación en el estado de salud determinado por esta distribución.

### Alternativas terapéuticas

Las dos alternativas en estudio fueron la biterapia basada en peginterferon alfa 2a (Pegasys®) combinado con ribavirina frente a la triple terapia que incorpora telaprevir (Incivo®).

Las dosis y pautas de tratamiento de los fármacos en estudio se obtuvieron de ficha técnica<sup>15</sup>. Las posologías consideradas fueron 180µg semanales para peginterferón alfa 2a, 1.200mg y 2.250mg diarios para la ribavirina y telaprevir respectivamente.

La duración total del tratamiento prevista en ambas ramas, se estableció en 48 semanas. La pauta de [T/PR],

incluía la administración de telaprevir combinado con peginterferón alfa (2a o 2b) y ribavirina durante 12 semanas, seguidas de 36 semanas de tratamiento únicamente con [PR] hasta completar las 48 semanas. En el caso de los pacientes con respuesta virológica rápida o respuesta rápida viral extendida (ARN-VHC indetectable en las semanas 4 y 12 del tratamiento) la duración del tratamiento se acortó a 24 semanas<sup>15</sup>.

La duración del tratamiento contempló las reglas de discontinuación recogidas en ficha técnica, según controles de carga viral y situación clínica del paciente<sup>15</sup>.

Los datos ponderados de eficacia según la duración del tratamiento (Tabla 3) y la incidencia de efectos adversos (Tabla 2) se obtuvieron a partir de los estudios ADVANCE<sup>10</sup>, y OPTIMIZE<sup>11</sup> en función de la población incluida en cada uno de ellos.

**Tabla 2.** Costes unitarios (€, 2014)

Coste farmacológico	Dosis	Coste por semana <sup>18</sup> (€)
Peginterferon $\alpha$ 2a (Pegasys®)	180 µg/semana	177,7
Ribavirina	1.200 mg/día	73,58
Telaprevir (Incivo®)	2.250 mg/día	2.051,28
Estados de salud	Coste de estado de salud (por ciclo) (€)	
Fibrosis leve	268,61 *	
Fibrosis moderada	310,78*	
Fibrosis en puentes	310,78*	
Cirrosis compensada	565,41*	
Cirrosis descompensada	2.302,45*	
Carcinoma Hepatocelular	8.770,01*	
Trasplante Hepático	123.686,23 <sup>22</sup>	
Post trasplante		
Seguimiento primer año	36.152,96 <sup>22</sup>	
Seguimiento segundo año	18.076,47 <sup>22</sup>	
Efectos adversos	Coste de manejo de efectos adversos (por evento) (€)*	
Exantema	984,09	
Prurito	179,32	
Náuseas	0	
Diarrea	0	
Anemia	876,70	
Monitorización	Costes de monitorización (por ciclo) (€)*	
Diagnóstico	1.409,62	
4 semanas	798,51	
12 semanas	1.104,90	
18 semanas	1.273,75	
24 semanas	1.934,71	
28 semanas	2.040,24	
48 semanas	2.885,19	

\* Los costes unitarios fueron definidos por el panel de expertos en función de los recursos sanitarios empleados en cada caso. El coste asociado a estos recursos sanitarios se obtuvo de bases de datos nacionales<sup>18,21</sup>



Tabla 3. Distribución de pacientes en función de la duración del tratamiento según las reglas de discontinuación

	[IPR]		[T/PR]	
	Estudio ADVANCE		Estudio ADVANCE	Estudio OPTIMIZE
	Duración estimada del tratamiento, en semanas	% de pacientes	Duración estimada del tratamiento, en semanas	% de pacientes
<b>Cohorte completa</b>				
Tratamiento completo	48	56,00	24	55,27
Discontinuación tras la semana 12	28	25,20	48	12,70
Discontinuación antes o a la semana 12	12	18,80	7	28,51
			18	19,5
			4	2,97
			12	0,55
<b>Fibrosis moderada</b>				
Tratamiento completo	48	58,87	24	57,22
Discontinuación tras la semana 12	23,6	36,88	48	13,33
Discontinuación antes o a la semana 12	12	4,25	8,9	25,56
			19	3,89
			4	0,64
			12	2,57
<b>Fibrosis en puentes</b>				
Tratamiento completo	48	48,08%	24	46,73
Discontinuación tras la semana 12	22,3	48,08%	48	15,89
Discontinuación antes o a la semana 12	12	3,84%	8,2	31,78
			13,3	18,4
			4	4
			12	1,86
<b>Cirrosis</b>				
Tratamiento completo	48	33,33%	24	39,81
Discontinuación tras la semana 12	22,4	66,67%	84	17,48
Discontinuación antes o a la semana 12	12	0,00%	10,58	40,78
			25,6	22
			4	4
			12	0,97
			12	0,96
			24	40,69
			48	19,31
			10	35,86
			22	2,07
			4	2,07
			12	2,07

[T/PR]: triple terapia basada en peginterferon alfa, ribavirina y telaprevir, [PR]: biterapia basada en peginterferon alfa y ribavirina.

## Utilidades

Los datos sobre calidad de vida se extrajeron de un estudio en el que se estableció la utilidad asociada en estos pacientes según su gravedad<sup>16</sup> (Tabla 1). Este estudio evidenció además que la posible aparición de efectos secundarios durante el tratamiento con interferón se asoció con una reducción de la calidad de vida percibida por los pacientes del 12,3% tras el tratamiento con [PR] y 11,4% con [T/PR]<sup>16</sup>.

## Medida de los resultados obtenidos

La eficacia de las alternativas evaluadas, condicionó la progresión de la enfermedad y consecuentemente la supervivencia final de la cohorte analizada. El análisis de la eficiencia, consideró los resultados en salud en términos de supervivencia media por paciente, medida como Años de Vida ganados (AVG) al final de la simulación, que posteriormente se ajustaron con los valores de utilidades correspondientes, para expresarse como Años de Vida Ajustados por Calidad de vida (AVAC).

La estimación de la relación coste-utilidad incremental (RCUI) entre las dos alternativas en estudio para cada una de las subpoblaciones según el grado de fibrosis: fibrosis moderada, fibrosis en puentes y cirrosis se realizó mediante la siguiente fórmula:

$$RCUI = \frac{\text{Coste [T/PR]} - \text{Coste [PR]}}{\text{AVAC [T/PR]} - \text{AVAC [PR]}}$$

Además, se estimó la RCUI para la cohorte conjunta de las 3 subpoblaciones de pacientes.

## Perspectiva, tasa de descuento y horizonte temporal

En el análisis se consideró la perspectiva del Sistema Nacional de Salud, aplicándose una tasa de descuento anual del 3% a los costes y a los efectos en salud<sup>17</sup> durante un horizonte temporal (70 años) que abarca toda la vida del paciente.

## Recursos y costes

En línea con la perspectiva del análisis, únicamente se incluyeron costes directos: costes farmacológicos, costes de monitorización, costes de manejo de la enfermedad en cada estado de salud y coste de manejo de efectos adversos.

Los costes farmacológicos se calcularon a partir del precio de venta al laboratorio (PVL)<sup>18</sup>, aplicando la correspondiente deducción<sup>19,20</sup>. Para el coste de ribavirina se consideró el coste del genérico de menor precio.

La identificación y estimación del número de recursos necesarios (número de consultas médicas necesarias, pruebas diagnósticas, medicación, etc) para la monitorización del tratamiento y el manejo de la enfermedad y de los efectos adversos que se produjeron, fue llevada a cabo por el panel de expertos de este estudio. Según la

recomendación de este panel, no se consideró ningún coste asociado al manejo de la diarrea y las náuseas. Los costes unitarios de cada recurso se obtuvieron a partir de bases de datos de costes sanitarios nacionales<sup>21</sup> excepto el coste derivado del trasplante hepático y el seguimiento de estos pacientes que provino de la literatura científica<sup>22</sup>, aplicándose en los casos necesarios la variación del IPC correspondiente desde el año de origen de los costes localizados al año del presente análisis.

Todos los costes incluidos en el modelo se expresaron en euros (€, año 2014) y aparecen recogidos en la Tabla 2.

## Análisis de sensibilidad

Con el objetivo de evaluar la influencia de la variación de una serie de parámetros en los resultados del modelo y confirmar su robustez, se llevaron a cabo análisis de sensibilidad determinísticos univariantes (ASD) y probabilístico (ASP). En el ASD se modificó la tasa de descuento (0%-5%), el horizonte temporal del estudio (20 años) y los costes asociados a los diferentes estados de salud (+/-50%) y al manejo de efectos adversos (+/-50%). Por último, se llevó a cabo un análisis de sensibilidad considerando las utilidades descritas para población española en enfermos con Hepatitis Viral B<sup>23</sup>.

El ASP se realizó mediante 10.000 simulaciones de Montecarlo, variándose la tasa de RVS, las probabilidades de transición entre estados de salud (distribución beta), las utilidades asociadas a los mismos (distribución beta) y el porcentaje de RVS alcanzado para [PR] y [T/PR] (distribución gamma)

## Resultados

El porcentaje de pacientes que alcanzó una RVS con [T/PR] fue de 69,14% frente a 42,54% de pacientes en [PR], con una diferencia del 26,60% a favor de [T/PR]. Este porcentaje varió en el análisis por subgrupos siendo 29,86% en los pacientes con fibrosis moderada, 31,46% en los pacientes con fibrosis en puentes y 19,92% en los pacientes cirróticos.

Por otro lado, [T/PR] consiguió evitar 12 casos de cirrosis y 4 trasplantes hepáticos.

Al final de la simulación, la terapia con [T/PR] aportó 0,18 AVG adicionales por paciente que la terapia con [PR]. Esta diferencia varió entre las cohortes según el grado de fibrosis desde 0,11 en fibrosis moderada, 0,43 en fibrosis en puentes y 0,69 en la población cirrótica.

En términos de supervivencia ajustada por calidad de vida, el tratamiento con [T/PR] aportó 13,87 AVAC frente a 12,91 AVAC con [PR], con una diferencia favorable a [T/PR] de 0,96 AVAC por paciente. Según el análisis por subgrupos de pacientes, [T/PR] versus [PR] aportó 1,22 AVAC más en pacientes con fibrosis moderada, 1,57 AVAC en pacientes con fibrosis en puentes y 1,19 AVAC en pacientes cirróticos.

**Tabla 4.** Resultados del caso base.

	[T/PR]	[PR]	Incremental
<b>Costes totales</b>			
<i>Cohorte completa</i>	36.843€	19.348€	17.495€
<i>Fibrosis moderada</i>	34.921€	17.530€	17.390€
<i>Fibrosis en puentes</i>	40,826€	22,890€	17,935€
<i>Cirrosis</i>	49.223€	30.350€	18.873€
<b>Coste farmacológico</b>			
<i>Cohorte completa</i>	29.662€	9.825€	19.837€
<i>Fibrosis moderada</i>	29.706€	9.794€	19.912€
<i>Fibrosis en puentes</i>	29.659€	9.317€	20.342€
<i>Cirrosis</i>	30.502€	8.566€	21.396€
<b>Resultados en salud</b>			
<b>RVS</b>			
<i>Cohorte completa</i>	69,14%	42,54%	26,60%
<i>Fibrosis moderada</i>	77,38%	47,52%	29,86%
<i>Fibrosis en puentes</i>	64,15%	32,69%	31,46%
<i>Cirrosis</i>	53,23%	33,33%	19,92%
<b>Casos de cirrosis</b>			
<i>Cohorte completa</i>	60	72	-12
<b>Casos de trasplante</b>			
<i>Cohorte completa</i>	6	10	-4
<b>AVG</b>			
<i>Cohorte completa</i>	17,95	17,77	0,18
<i>Fibrosis moderada</i>	18,19	18,08	0,11
<i>Fibrosis en puentes</i>	17,78	17,35	0,43
<i>Cirrosis</i>	15,61	14,92	0,69
<b>AVAC</b>			
<i>Cohorte completa</i>	13,87	12,91	0,96
<i>Fibrosis moderada</i>	14,31	13,09	1,22
<i>Fibrosis en puentes</i>	12,44	10,87	1,57
<i>Cirrosis</i>	10,56	9,37	1,19
<b>RCEI (€/AVG) [TPR] vs [PR]</b>			
<i>Cohorte completa</i>	99.312€/AVG		
<i>Fibrosis moderada</i>	166.778€/AVG		
<i>Fibrosis en puentes</i>	41.859€/AVG		
<i>Cirrosis</i>	27.231€/AVG		
<b>RCUI (€/AVAC)</b>			
<i>Cohorte completa</i>	18.288€/AVAC		
<i>Fibrosis moderada</i>	14.152€/AVAC		
<i>Fibrosis en puentes</i>	11.364€/AVAC		
<i>Cirrosis</i>	15.929€/AVAC		

AVAC: Años de Vida Ajustados por Calidad; AVG: Años de Vida Ganados; RCEI: Ratio Coste-Efectividad Incremental; RCUI: Ratio Coste-Utilidad Incremental; RVS: Respuesta Viral Sostenida, [T/PR]: triple terapia basada en peginterferon alfa, ribavirina y telaprevir, [PR]: biterapia basada en peginterferon alfa y ribavirina.

El tratamiento con la combinación de [T/PR] conllevó un coste asociado de 36.843€ (29.662€ coste farmacológico) por paciente respecto al tratamiento con [PR] que supuso 22.229€ por paciente (9.825€ coste farmacológico), con una diferencia de 17.495€ asociado a [T/PR]. En función del grado de fibrosis, la diferencia de costes entre [T/PR] y [PR] fue de 17.390€ (fibrosis moderada), 17.935€ (fibrosis en puentes) y 18.873€ (cirrosis).

Los costes y los resultados en salud obtenidos tras el tratamiento con [T/PR] y [PR] aparecen recogidos en la Tabla 4.

Por lo tanto, la RCUI de [T/PR] frente a [PR] resultó ser 18.288€/AVAC. Al realizar el análisis por cohorte de población según el grado de fibrosis se obtuvieron unas RCUI de 14.152€/AVAC para fibrosis moderada, 11.364€/AVAC para fibrosis en puentes y 15.929€/AVAC para la población cirrótica.

La ausencia de umbral de eficiencia oficial en España, dificulta la interpretación de los resultados obtenidos. En el caso de considerar aceptable un umbral de 30.000€/AVAC<sup>24</sup>, que es empleado como valor de referencia en la mayoría de las evaluaciones económicas publicadas para el entorno español<sup>25</sup>, la combinación de [T/PR] podría considerarse una estrategia eficiente frente a [PR] en el tratamiento de la VHC, independientemente del grado de fibrosis de los pacientes, España, ya que los RCUI obtenidos, fueron inferiores al mencionado umbral.

### Análisis de sensibilidad

Los resultados de los análisis de sensibilidad realizados confirmaron la robustez del modelo.

El empleo de los valores de utilidad alternativos se asoció a las mayores diferencias respecto al caso base, aumentándose en un 50% la RCUI en la población global, un 76% en fibrosis leve, un 150% en fibrosis moderada y un 49% en cirrosis (Tabla 5).

En todos los casos, los valores de los RCUI obtenidos fueron inferiores a 30.000€/AVAC<sup>24</sup>, pudiendo considerarse la combinación de [T/PR] una estrategia eficiente, si se aceptara este valor como umbral de aceptabilidad.

El coste asociado al manejo de efectos adversos fue el parámetro que tuvo un menor impacto en los resultados, independientemente del grado de fibrosis.

Los resultados en términos de ganancia de AVG, AVAC y costes asociados a cada uno de los tratamientos al final del ASP aparecen recogidos en la Tabla 6. En la Figura 2 aparecen representadas las curvas de aceptabilidad correspondientes a este análisis. En las simulaciones de Montecarlo realizadas resultaron inferiores al valor de 30.000€/AVAC<sup>24</sup>, el 61% de resultados en la cohorte de fibrosis moderada, el 97% en fibrosis en puentes, el 22% en cirrosis, y el 68,6% para la cohorte conjunta de pacientes.

Para los análisis por subgrupos de pacientes, el 61% de resultados estuvo por debajo de los 30.000€/AVAC fue en fibrosis moderada, el 97% en fibrosis en puentes y el 22% en cirrosis.

### Discusión

La principal aportación de este estudio radica en ser el primer análisis coste-utilidad realizado en España, que incluye resultados de la eficiencia de la triple terapia frente a la biterapia por subgrupos de pacientes en función del grado de fibrosis. Dada la heterogeneidad en términos de impacto clínico y económico de estos pacientes según su gravedad y la progresión de la enfermedad hepática, el análisis por subgrupos permite reflejar de manera pormenorizada la eficiencia del tratamiento en estos pacientes a lo largo de su evolución.

En este sentido, el programa de Vigilancia Epidemiológica<sup>26</sup> establecido en julio de 2013 está permitiendo eva-

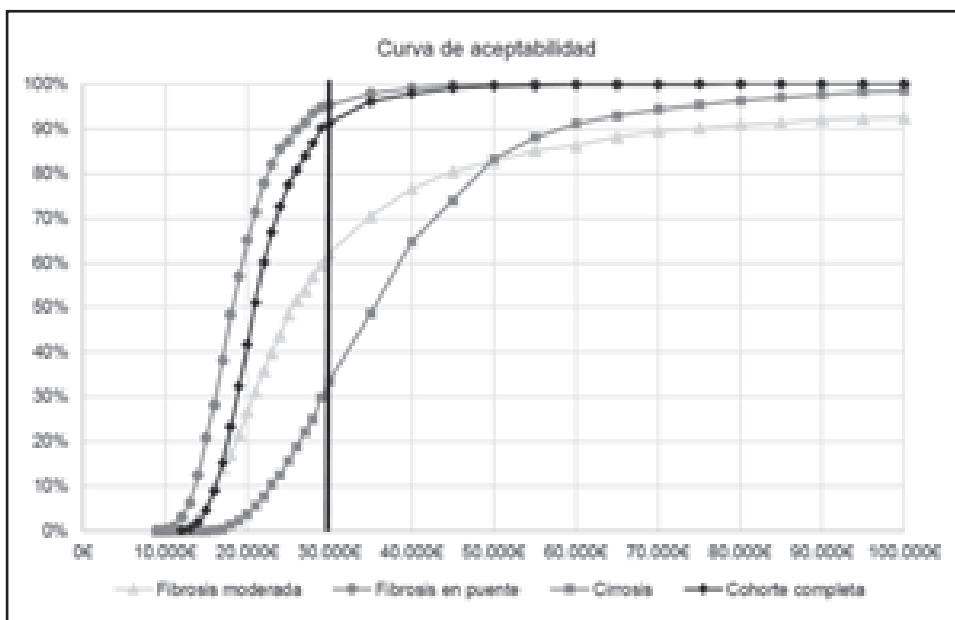


Figura 2. Análisis de sensibilidad probabilístico. Curva de aceptabilidad.

**Tabla 5.** Análisis de sensibilidad determinístico

Análisis de sensibilidad realizados	Cohorte completa		Fibrosis moderada		Fibrosis en puentes		Cirrosis	
	CASO BASE RCUI (€/AVAC) [T/PR] vs [PR]	% variación respecto a caso base	14.152€	% variación respecto a caso base	11.364€	% variación respecto a caso base	15.929€	% variación respecto a caso base
AS1 Tasa de descuento=0	18.288€	-42,56	8.075€	42,94	6.302€	-44,55	8.836€	-44,53
AS2 Tasa de descuento=5	10.505€	35,02	19.072€	34,77	15.359€	35,15	21.825€	37,01
AS3 Horizonte temporal 20 años	26.596€	45,43	20.406€	44,19	16.707€	47,02	23.223€	45,79
AS4 Costes EA+50%	18.482€	1,06	14.411€	1,84	11.460€	0,84	16.034€	0,66
AS5 Costes EA-50%	18.119€	-0,93	13.892€	-1,64	11.165€	-1,75	15.825€	-0,65
AS6 Costes manejo enfermedad+50%	17.305€	-5,37	13.269€	-6,23	10.672€	-6,09	14.624€	-8,19
AS7 Costes manejo enfermedad-50%	19.270€	5,37	15.034€	6,23	12.056€	6,09	17.234€	8,19
AS8 Utilidades artículo Herdman26	27.402€	49,84	24.947€	76,28	28.407€	149,97	23.675€	48,63

AS: Análisis de sensibilidad; AVAC: Años de Vida Ajustados por Calidad; EA: Efectos Adversos; RCUI: Relación Coste-Utilidad Incremental; T/PR]: triple terapia basada en peginterferon alfa, ribavirina y telaprevir, [PR]: biterapia basada en peginterferon alfa y ribavirina.

**Tabla 6.** Resultados ASP (promedio e IC 95%)

	[T/PR]		[PR]	
	Promedio	IC 95%	Promedio	IC 95%
AVG				
Cohorte completa	17,908	(17,903-17,913)	17,760	(17,754--17,767)
Fibrosis moderada	18,192	(18,191-18,194)	18,078	(18,073--18,083)
Fibrosis en puentes	17,802	(17,793-17,810)	17,802	(17,793--17,811)
Cirrosis	15,196	(15,148-15,243)	14,932	(14,887--14,977)
AVAC				
Cohorte completa	13,163	(13,143-13,183)	12,500	(12,483-12,5171)
Fibrosis moderada	12,662	(12,621-12,702)	11,992	(11,964-12,0201)
Fibrosis en puentes	12,455	(12,417-12,493)	17,802	(17,793-17,8105)
Cirrosis	10,175	(10,126-10,223)	9,636	(9,590-9,6811)
Costes (€, 2014)				
Cohorte completa	36.970,13€	(36.930,10-37.010,16)	19.364,65€	(19.305,38-19,423,92)
Fibrosis moderada	34.881,33€	(34.845,85-34.916,81)	17.807,10€	(17.743,70-17.870,50)
Fibrosis en puentes	40.715,32€	(40.619,50-40.811,14)	21.980,40€	(21.853,25-22.107,56)
Cirrosis	50.578,27€	(50.377,55-50.778,99)	29.908,85€	(29.699,23-30.118,46)

AVG: Años de vida ganados; AVAC: Años de Vida Ajustados por Calidad; EA: T/PR]: triple terapia basada en peginterferon alfa, ribavirina y telaprevir, [PR]: biterapia basada en peginterferon alfa y ribavirina.

lular de forma precisa el impacto de esta enfermedad en la población española<sup>26</sup> en términos clínicos a lo largo de los diferentes estadios de la enfermedad.

La gravedad de esta enfermedad radica no sólo en la elevada morbimortalidad asociada, sino que al no producir síntomas evidentes, se dificulta el diagnóstico y el acceso precoz de los pacientes a los tratamientos<sup>27</sup>, aumentando los costes sanitarios asociados por la progresión de la enfermedad hepática en estos pacientes<sup>28</sup>.

En este sentido, a pesar de que la prevalencia de la VHC está disminuyendo con el tiempo, se prevé que la carga futura de la enfermedad se incrementará, aumentando también el coste económico asociado<sup>28</sup>.

En las evaluaciones económicas llevadas a cabo por Agencias Evaluadoras independientes como el Scottish Medical Consortium (SMC) o el NICE la terapia con telaprevir en pacientes naïve también resultó ser eficiente con una RCUI de 14.230€/AVAC (€, 2011)<sup>29</sup> y 13.553€/AVAC (€, 2010)<sup>30</sup>. En concreto, el presente análisis es una adaptación al entorno español del modelo presentado al NICE.

Por otro lado, existen cuatro estudios coste-utilidad de [T/PR] frente a [PR] en pacientes naïve publicados hasta el momento de la realización de este análisis, uno de ellos realizado en el entorno español.

Las comparaciones directas con evaluaciones económicas llevadas a cabo en un entorno nacional diferente deben realizarse con cautela, debido a las posibles diferencias en la metodología empleada, los años de referencia de los costes y la variabilidad asociada al manejo de los pacientes y la organización sanitaria que son específicos de cada país.

Dos de las tres evaluaciones económicas identificadas realizadas en otros países, utilizaron el mismo modelo que el empleado en el presente análisis. En ambos casos, los estudios se llevaron a cabo bajo la perspectiva del sistema sanitario inglés, obteniéndose una RCUI de 13.553€/AVAC (€, 2010)<sup>31</sup> y 12.733€/AVAC (valores del año no especificado)<sup>32</sup> respectivamente. El tercer estudio se realizó en el entorno estadounidense, obteniéndose una RCUI de 16.778\$/AVAC (valores del año no especificado)<sup>33</sup>. En todos los casos, [T/PR] resultó una estrategia eficiente versus [PR], situándose todos las RCUI por debajo del umbral de aceptabilidad comúnmente aceptado en estos países (30.000€/AVAC en Reino Unido, y 30.000\$/AVAC en Estados Unidos).

En España, ha sido publicado recientemente un artículo en el que se comparaba la eficiencia del tratamiento con [T/PR] frente a [PR] en una cohorte de pacientes naïve con VHC, situándose la RCUI 33.751€ (€, 2012)<sup>34</sup>.

El presente análisis posee una serie de fortalezas respecto a esta publicación entre las que cabe destacar la distribución inicial de la población en estudio según el grado de fibrosis obtenida de los estudios ADVANCE y OPTIMIZE, lo que en opinión del panel de expertos refleja en mayor medida la realidad de la práctica clínica.

La estimación de RCUI de una cohorte completa de pacientes con VHC englobando pacientes sin fibrosis o con fibrosis leve, no refleja adecuadamente la eficiencia del tratamiento en el marco asistencial actual, de acuerdo a las recomendaciones de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)<sup>35</sup>.

Asimismo los datos de eficacia en este caso incorporan los resultados del estudio OPTIMIZE, a los datos del ADVANCE, lo que permite ajustar los resultados obtenidos en pacientes con grados de fibrosis más avanzada (fibrosis en puentes y cirrosis), dado el mayor número de pacientes de este perfil incluidos en el estudio OPTIMIZE.

La ausencia de umbral de eficiencia oficial en España imposibilita extraer conclusiones definitivas. Una revisión reciente<sup>25</sup> de publicaciones de las evaluaciones económicas de tecnologías sanitarias en España desde el año 2003, revela que el 66% de las mismas emplea como umbral de eficiencia orientativo el valor de 30.000€/AVAC. En línea con esta tendencia, los datos obtenidos del presente análisis permitirían concluir que [T/PR] es una estrategia eficiente frente a la [PR] en el tratamiento de pacientes naïve en España, de acuerdo a las recomendaciones de uso establecidas por la AEMPS.

El tratamiento con [TPR] en fases menos avanzadas de la enfermedad, representados en el presente análisis por la cohorte de pacientes con fibrosis moderada aportó mayores beneficios en salud que [PR], y con el razonamiento anteriormente explicado, podría entenderse como una estrategia eficiente. Los resultados de los análisis de sensibilidad realizados corroboran la robustez de estas conclusiones.

El presente análisis no está exento de limitaciones, entre las que cabe destacar la utilización de estudios llevados a cabo en otros países como fuentes de datos, debido a la falta de publicaciones disponibles en España. Sin embargo, las características de la población considerada para estos estudios se ajustan a los datos epidemiológicos en este tipo de pacientes en España<sup>36</sup> y, por lo tanto, el panel de expertos consultado consideró que los datos epidemiológicos incluidos en el modelo son representativos de población española.

La calidad de vida reflejada en las utilidades está fuertemente relacionada con aspectos socioculturales. En ausencia de datos de utilidades en población española en el caso base del presente análisis fue necesario el empleo de valores de población en UK. Para evaluar la influencia de este parámetro se realizó un análisis de sensibilidad determinístico con utilidades obtenidas específicamente en población española, pero referidos a hepatitis B, en lugar de C. Resulta difícil, concluir si las diferencias observadas, se deben a diferencias en la patología o a diferencias en el perfil de la población. En este sentido sería recomendable la realización de estudios de calidad de vida en pacientes españoles con VHC que permitiesen incluir datos de utilidad en este tipo de pacientes en futuras evaluaciones económicas.

El presente análisis se realizó con la perspectiva del Sistema Nacional de Salud, aportando información útil para las Autoridades Sanitarias. La dificultad de disponer de datos sobre el impacto de la enfermedad en la productividad laboral imposibilitó la incorporación de costes indirectos que se requiere para aplicar la perspectiva social, a pesar del interés que estos resultados hubieran podido suscitar.

A pesar de que [T/PR] está indicada para el tratamiento de pacientes adultos con VHC genotipo 1 con enfermedad hepática compensada (incluyendo cirrosis)<sup>15</sup>, la AEMPS recomienda en el Informe de Utilidad Terapéutica la administración de la triple terapia basada en [PR] y un inhibidor de la proteasa (telaprevir o boceprevir) únicamente en pacientes con un grado de fibrosis moderada y genotipo de la IL28B no favorables (TT o CT) o bien pacientes con fibrosis avanzada en la biopsia hepática o una elastografía hepática >9,5 kilopascales<sup>35</sup>.

Además, la eficacia de la triple terapia con telaprevir ha sido contrastada en la práctica clínica habitual<sup>34</sup>, y por lo tanto debe considerarse una alternativa terapéutica mientras no se disponga de fármacos orales con mayor eficacia y menos efectos adversos. Los resultados de este análisis son útiles para maximizar los beneficios en salud favoreciendo el acceso de los pacientes a los tratamientos que existen actualmente, reduciendo el impacto económico asociado a la progresión de la enfermedad hepática.

## Conflicto de intereses

BG, IO y MAC son empleados de PORIB, una consultora especializada en Evaluación Económica de Intervenciones Sanitarias que ha recibido financiación no condicionada por parte de Janssen para el desarrollo del análisis. MB, RJA, MAS y JT declaran haber recibido financiación no condicionada de Janssen, por su participación como panel de expertos para validación de la práctica clínica en España.

## Agradecimientos

Los autores agradecen a los revisores de Farmacia Hospitalaria, los comentarios aportados durante la revisión del manuscrito.

## Bibliografía

1. Esteban JI, Sauleda S, Quer J. The changing epidemiology of hepatitis C virus infection in Europe. *J Hepatol.* 2008;48:148-62.
2. Chen SL, Morgan TR. The natural history of hepatitis C virus (HCV) infection. *Int J Med Sci.* 2006;3(2):47-52.
3. Thein H, Yi Q, Dore G, Krahn M. Estimation of stage-specific fibrosis progression rates in chronic hepatitis C virus infection: a meta-analysis and metaregression. *Hepatology.* 2008;48:418-31.
4. Lok AS, Seeff LB, Morgan TR, di Bisceglie AM, Sterling RK, Curto TM, et al. Incidence of hepatocellular carcinoma and associated risk factors in hepatitis C-related advanced liver disease. *Gastroenterology.* 2009;136:138-48.
5. García-Fulgueiras A, García-Pina R, Morant C, de Larrea-Baz NF, Alvarez E. Burden of disease related to hepatitis C and hepatitis B in Spain: a methodological challenge of an unfolding health problem. *J Viral Hepat.* 2011;18:e453-60.
6. Fagioli S, Scalone L, Ciampichini R, Fusco F, Gaeta L, Del Prete A, et al. Societal burden in patients with chronic hepatic diseases: the COME study results. *Journal of Hepatology.* 2012;2; S11-S12.
7. Di Bisceglie AM, Shiffman ML, Everson GT, Lindsay KL, Everhart JE, Wright EC, et al. HALT-C Trial Investigators. Prolonged therapy of advanced chronic hepatitis C with low-dose peginterferon. *N Engl J Med.* 2008;359(23):2429-2441.
8. Morgan TR, Ghany MG, Kim HY, et al. Outcome of sustained virological responders with histologically advanced chronic hepatitis C. *Hepatology.* 2010;52(3):833-844.
9. 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(25):2417-28.
10. 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(25):2405-16.
11. Feres F, Costa RA, Abizaid A, Leon MB, Marin-Neto JA, Botelho RV et al.; OPTIMIZE Trial Investigators. Three vs twelve months of dual antiplatelet therapy after zotarolimus-eluting stents: the OPTIMIZE randomized trial. *JAMA.* 2013; 310(23):2510-22.
12. Shepherd J, Jones J. A systematic review of the cost-effectiveness of peginterferon alfa-2b in the treatment of chronic hepatitis C. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2007;7(6):577-95.
13. Grishchenko M, Grieve RD, Sweeting MJ, De Angelis D, Thomson BJ, Ryder SD et al., Trent HCV Study Group. Cost-effectiveness of pegylated interferon and ribavirin for patients with chronic hepatitis C treated in routine clinical practice. *Int J Technol Assess Health Care.* 2009; (2):171-80.
14. Instituto Nacional de Estadística. Tasa de mortalidad por todas las causas. Año 2012. Disponible en: <http://www.ine.es/jaxi/tabla.do?path=/t15/p417/prov/IO/&file=01004.px&type=pcaxis&L=0> (Acceso 20 marzo, 2014)
15. European Public Assessment Report Incivo. European Medicines Agency. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/002313/WC500115532.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002313/WC500115532.pdf). (Acceso 20 marzo, 2014).
16. Wright M, Grieve R, Roberts J, Main J, Thomas HC; UK Mild Hepatitis C Trial Investigators. Health benefits of antiviral therapy for mild chronic hepatitis C: randomised controlled trial and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2006;10(21):1-113, iii.
17. López Bastida J, Oliva J, Antoñanzas F, García-Altés A, Gisbert R, Mar J, et al. Propuesta de guía para la evaluación económica aplicada a las tecnologías sanitarias. *Gac Sanit* 2010;24:154-70.
18. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Base de datos BotPlus 2.0. URL disponible en: <https://botplusweb.portal-farma.com/>. (Acceso 26 diciembre, 2012)
19. Real Decreto-ley 8/2010, de 20 de mayo, por el que se adoptan medidas extraordinarias para la reducción del déficit público. BOE de 24 de mayo de 2010:126. Disponible en: <http://www.boe.es/boe/dias/2010/05/24/pdfs/BOE-A-2010-8228.pdf>. (Acceso 11 marzo 2014).
20. Real Decreto-ley 9/2011, de 19 de agosto, de medidas para la mejora de la calidad y cohesión del sistema nacional de salud, de contribución a la consolidación fiscal, y de elevación del importe máximo de los avales del Estado para 2011. BOE de 20 de Agosto de 2011:200. Disponible en: <http://www.boe.es/boe/dias/2011/08/20/pdfs/BOE-A-2011-14021.pdf> (Acceso 11 marzo 2014).
21. Oblikue Consulting Base de datos sanitarios eSalud. Disponible en: <http://www.oblikue.com/bddcostes/> (Acceso 11 marzo 2014).
22. Llovet JM, Mas X, Aponte JJ, Fuster J, Navasa M, Christensen E et al. Cost effectiveness of adjuvant therapy for hepatocellular

- carcinoma during the waiting list for liver transplantation. *Gut*. 2002;50(1):123-8.
23. Herdman M, Ossa D, Briggs A, Casnovas T, García-Samaniego J, Fuste LC et al. Chronic Hepatitis B Infection in a Spanish population. 12<sup>th</sup> International Symposium on Viral Hepatitis and Liver Disease. Paris. 2006.
  24. Sacristán JA, Oliva J, Del Llano J, Prieto L, Pinto JL. ¿Qué es una tecnología sanitaria eficiente en España? *Gac Sanit*. 2002; 16:334-43.
  25. Rodríguez Barrios JM, Pérez Alcántara F, Crespo Palomo C, González García P, Antón De Las Heras E, Brosa Riestra M. The use of cost per life year gained as a measurement of cost-effectiveness in Spain: a systematic review of recent publications. *Eur J Health Econ*. 2012;13(6):723-40.
  26. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Orden por la que se modifican los anexos I, II y III del Real Decreto 2210/1995, de 28 de diciembre, por el que se crea la red nacional de vigilancia epidemiológica, referentes a la lista de enfermedades de declaración obligatoria, sus modalidades de declaración y las enfermedades de ámbito regional. Disponible en: <https://www.msssi.gob.es/va/normativa/docs/Orvigilanciaepidemiologica.pdf>. (Acceso 9 abril 2014)
  27. Dore GJ, Ward J, Thursz M. Hepatitis C disease burden and strategies to manage the burden (Guest Editors Mark Thursz, Gregory Dore and John Ward). *Journal of Viral Hepatitis*, 2014, 21 (Suppl. 1), 1–4.
  28. Razavi H, Elkhoury AC, Elbasha E, Estes C, Pasini K, Poynard T, et al. Chronic hepatitis C virus (HCV) disease burden and cost in the United States. *Hepatology*. 2013;57:2164-70.
  29. Scottish Medicine Consortium. telaprevir 375mg film-coated tablets (Incivo®). 2011;SMC 743/11. Disponible en: [http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advices/telaprevir\\_Incivo\\_Treatment\\_Naive\\_FINAL\\_Nov\\_2011\\_for\\_website.pdf](http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advices/telaprevir_Incivo_Treatment_Naive_FINAL_Nov_2011_for_website.pdf). (Acceso 11 marzo 2014)
  30. National Institute for Health and Clinical Excellence. Final appraisal determination. Telaprevir for the treatment of genotype 1 chronic hepatitis C. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13486/58478/58478.pdf>. (Acceso 11 marzo 2014)
  31. Curtis S, Cure S, Gavart S, Dearden L, Fleischmann J, Ouwens, et al. The Cost-effectiveness of Telaprevir in Combination with Pegylated Interferon Alfa and Ribavirin for the Treatment of Genotype 1 Chronic Hepatitis C Patients. 47<sup>th</sup> Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver. 2012; P 1102.
  32. Cure S, Bianic F, Gavart S, Curtis S, Lee S, Dusheiko G. Cost-effectiveness of telaprevir in combination with pegylated interferon alpha and ribavirin in previously untreated chronic hepatitis C genotype 1 patients. *J Med Econ*. 2014;17(1):65-76.
  33. Brogan AJ, Talbird SE, Thompson JR, Miller JD, Rubin J, Deniz B. Cost-effectiveness of Telaprevir Combination Therapy for Chronic Hepatitis C. *PLoS One*. 2014;9(3):e90295.
  34. Blázquez-Pérez A, San Miguel R, Mar J. Cost-effectiveness analysis of triple therapy with protease inhibitors in treatment-naïve hepatitis C patients. *Pharmacoeconomics*. 2013;31(10):919-31.
  35. Berenguer J, Calleja JL, Esteban R, Fernandez MJ, Forn X, Gonzalez J. Departamento de medicamentos de uso humano. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Criterios y recomendaciones generales en el tratamiento con boceprevir y telaprevir de la hepatitis crónica (VHC) en pacientes mono infectados. Informe de utilidad terapéutica. UTV/1/28022012. Disponible en: [http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/criterios-VHC-mono infectados\\_28-02-12.pdf](http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/criterios-VHC-mono infectados_28-02-12.pdf). (Acceso 10 marzo, 2014)
  36. Solà R, Cruz De Castro E, Hombrados M, Planas R, Coll S, Jardí R, Sunyer J, Covas MI, Marrugat J. Prevalencia de las hepatitis B y C en diversas comarcas de Cataluña: estudio transversal. *Med Clin (Barc)*. 2002;119:90-5.
  37. Werner, C. R., Franz, C., Egetemeyr, D. P., Janke-Maier, P., Malek, N. P., Lauer, U. M. and Berg, C. P. (2013), Efficacy and safety of telaprevir (TVR) triple therapy in a 'real-life' cohort of 102 patients with HCV genotype 1: interim analysis after 24 weeks of treatment. *Journal of Viral Hepatitis*. *J Viral Hepat*. 2014;21(5):333-40.





## ORIGINALES

# Implantación de un procedimiento de conciliación terapéutica al ingreso hospitalario por el servicio de urgencias

Elena Urbietta Sanz<sup>1</sup>, Abel Trujillano Ruiz<sup>1</sup>, Celia García-Molina Sáez<sup>1</sup>,  
Sonia Galicia Puyol<sup>2</sup>, Carmen Caballero Requejo<sup>1</sup> y Pascual Piñera Salmerón<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Farmacia. Hospital General Universitario Reina Sofía de Murcia. <sup>2</sup>Servicio de Urgencias. Hospital General Universitario Reina Sofía de Murcia. España.

### Resumen

**Objetivo:** Evaluar los resultados de la implantación de un procedimiento de conciliación terapéutica (PCT) al ingreso hospitalario por el Servicio de Urgencias (SU).

**Método:** Estudio prospectivo observacional realizado en el Servicio de Urgencias de un Hospital De Referencia de Área. Se recogieron los resultados de la aplicación del PCT de Septiembre a Diciembre de 2012. Un farmacéutico asistió diariamente al relevo de urgencias y revisó las historias clínicas, para seleccionar aquellos pacientes con mayor riesgo de error de conciliación (EC) según el PCT. Posteriormente, elaboró la historia farmacoterapéutica mediante la realizada en Urgencias, los registros de Primaria y entrevista con el paciente o su cuidador. La conciliación terapéutica se llevó a cabo con el urgenciólogo, considerándose EC cualquier discrepancia no justificada por el médico. La gravedad potencial de los EC fue valorada por urgenciólogos ajenos al estudio utilizando la categorización NCCMERP'S.

**Resultados:** Se incluyeron 125 pacientes de los que 96 fueron conciliados. El farmacéutico recogió de media  $1,3 \pm 2,2$  medicamentos domiciliarios más que el médico encontrando 564 discrepancias con la anamnesis realizada en Urgencias en el 95,8% de los pacientes. 167 se tradujeron en EC afectando al 71,9% de los pacientes. La mayoría de los errores fueron por omisión de medicamentos. La aceptación por el urgenciólogo de las intervenciones de conciliación fue del 73,9%. El 58% de los EC se consideraron clínicamente relevantes. Se realizaron también otras intervenciones con una aceptación del 97%. Un mayor cumplimiento de criterios de riesgo, polimedición y pluripatología estuvieron asociados a presentar EC y la prescripción de Medicamentos Alto Riesgo a la necesidad de intervención. **Conclusiones:** La aplicación del PCT evitó potenciales errores de medicación clínicamente relevantes en la mayoría de los

### Implementation of a therapeutic reconciliation procedure at admission by the emergency department

#### Abstract

**Target:** To evaluate the results of the implementation of a therapeutic reconciliation procedure (TRP) at admission by the emergency department (ED)

**Methods:** Prospective observational study conducted in the ED of a Referral Hospital Area. We collected the results of the implementation of a TRP from September to December 2012. A pharmacist attended daily to emergency department meeting and reviewed medical history to select those patients with high risk of reconciliation error (RE) according TRP. Afterwards, home medication history was elaborated with emergency department and primary care records and interview with the patient or caregiver. Therapeutic reconciliation took place with the emergency physician, considering RE any discrepancies not justified by the doctor. The potential severity of RE was assessed by emergency physicians outside the study using NCCMERP'S categorization

**Results:** The pharmacist collected an average of  $1,3 \pm 2,2$  home medication more than the emergency physician finding 564 discrepancies with the emergency record in 95,8% of the patients. 167 were RE affecting 69 patients (71,9%). Most of the errors were due to omissions of the drugs. Acceptance by emergency physicians of the reconciliation interventions was 73,9%. 58% of the RE were considered clinically relevant. Other interventions were also performed with an acceptance of 97%. Greater compliance with risk criteria, polypharmacy and pluripathology were associated with present RE and prescription of high-risk medications with the need for intervention **Conclusions:** The application of TRP avoided any error in most

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: elenaurbieta@hotmail.com (Elena Urbietta Sanz).

pacientes incluidos, que se beneficiaron además de otras intervenciones optimizando su farmacoterapia.

**PALABRAS CLAVE**

Conciliación terapéutica; Servicio de urgencias; Problemas relacionados con la medicación; Atención farmacéutica

Farm Hosp. 2014;38(5):430-437

**Introducción**

Los errores de medicación son una de las principales causas de morbilidad de los pacientes hospitalizados<sup>1</sup>. La revisión de las historias clínicas muestra que la mitad de los errores de medicación se producen en procesos relacionados con la transición asistencial y con cambios en el responsable del paciente<sup>2</sup>. La conciliación de la medicación es un proceso que busca garantizar la continuidad asistencial, en cuanto al tratamiento farmacológico de los pacientes, y ha demostrado que reduce los eventos adversos asociados a la atención sanitaria que están relacionados con el uso de los medicamentos<sup>3-5</sup>.

Estudios realizados en diferentes entornos sanitarios ya han puesto de manifiesto que el problema es relevante<sup>6-7</sup>. Los Servicios de Urgencias Hospitalarios (SU), que originan la mayoría de los ingresos, se ven directamente involucrados en este problema<sup>8-10</sup>. Existen escasos estudios sobre la efectividad de intervenciones dirigidas a mejorar este importante aspecto de la terapéutica en los SU<sup>11-13</sup>. Además, es preciso adaptarlas a las características de cada modelo organizativo, identificando los aspectos mejorables en cada entorno sanitario para orientarlas adecuadamente y garantizar unos buenos resultados.

En un reciente estudio realizado en nuestro hospital, se identificó la calidad de la anamnesis farmacoterapéutica realizada en el Servicio de Urgencias como el punto crítico más relevante para mejorar en el proceso de conciliación terapéutica al ingreso, encontrándose una elevada proporción de discrepancias entre la historia farmacoterapéutica (HFT) realizada y la obtenida por el farmacéutico mediante entrevista con el paciente<sup>14</sup>. Dichos resultados sugirieron que la participación del farmacéutico en la elaboración de la historia farmacoterapéutica puede mejorar sustancialmente la realización del proceso de conciliación por el médico responsable del paciente, al facilitarle una información más fiable y completa sobre el tratamiento domiciliario del mismo.

Se ha demostrado, además, la utilidad de la integración del farmacéutico en el SU en la identificación y resolución de otros posibles problemas relacionados con la medicación (PRM)<sup>12-13</sup>. Sin embargo, en la mayor parte de centros hospitalarios, no es posible la presencia continuada durante 24 horas de un farmacéutico que permita su intervención en la conciliación farmacoterapéutica al ingreso de todos los pacientes. En este contexto se planteó el desarrollo e implantación de un procedimiento

of the patients. TRP should extend to all patients at risk who admitted by the ED.

**KEYWORDS**

Therapeutic reconciliation; Emergency department; Drugs related problems; Pharmaceutical care

Farm Hosp. 2014;38(5):430-437

to de conciliación terapéutica (PCT) al ingreso hospitalario desde el SU en nuestro Hospital.

El objetivo del presente estudio es evaluar los resultados de la implantación de un PCT en pacientes que ingresan por el SU, analizar los problemas relacionados con la medicación identificados, su gravedad potencial y las intervenciones farmacéuticas realizadas.

**Método**

Estudio prospectivo observacional realizado en el SU de un Hospital De Referencia de Área que atiende a una población de 195.000 habitantes. Los ingresos que se realizan a través del SU suponen el 70% del total del hospital (11300/año 2013).

Previamente a la realización de este estudio se elaboró el PCT al ingreso por el Servicio de Urgencias. Para ello se constituyó un grupo de trabajo multidisciplinar formado por farmacéuticos de hospital, urgenciólogos y miembros de la unidad de seguridad del paciente del centro. El PCT fue validado mediante un estudio piloto y aprobado por la Dirección del Centro.

Para este estudio se recogieron durante cuatro meses los datos resultantes de la aplicación del PCT desde su implantación definitiva en Septiembre de 2012 hasta Diciembre del mismo año. La población de estudio la constituyeron todos los pacientes mayores de 18 años que estuvieran pendientes de ingreso desde el SU en horario de cobertura del farmacéutico (de lunes a viernes de 8-14h) y que cumplieran los criterios de inclusión establecidos en el PCT desarrollado, que orienta la selección de pacientes hacia aquellos con mayor riesgo de presentar un error de conciliación al ingreso, o de que, en caso de error, la gravedad sea mayor:

- Criterios asociados al paciente: edad mayor de 65 años, pluripatología (mas de dos patologías crónicas), polimedicación (más de 5 medicamentos), enfermedad que afecte a la farmacocinética de los medicamentos (insuficiencia renal o hepática).
- Criterios asociados al tratamiento: prescripción de medicamentos de alto riesgo (MAR)<sup>15</sup>, de estrecho margen terapéutico o medicamentos implicados en interacciones clínicamente relevantes (inhibidores de la bomba de protones, antagonistas de la vitamina K, diuréticos y antiagregantes),<sup>16</sup>.

Cuando el número de pacientes seleccionados por los criterios era excesivo para el tiempo de farmacéutico dis-

**Tabla 1.** Características demográficas y clínicas de los pacientes incluidos en el estudio y distribución de cumplimiento de criterios de inclusión (n= 125 pacientes)

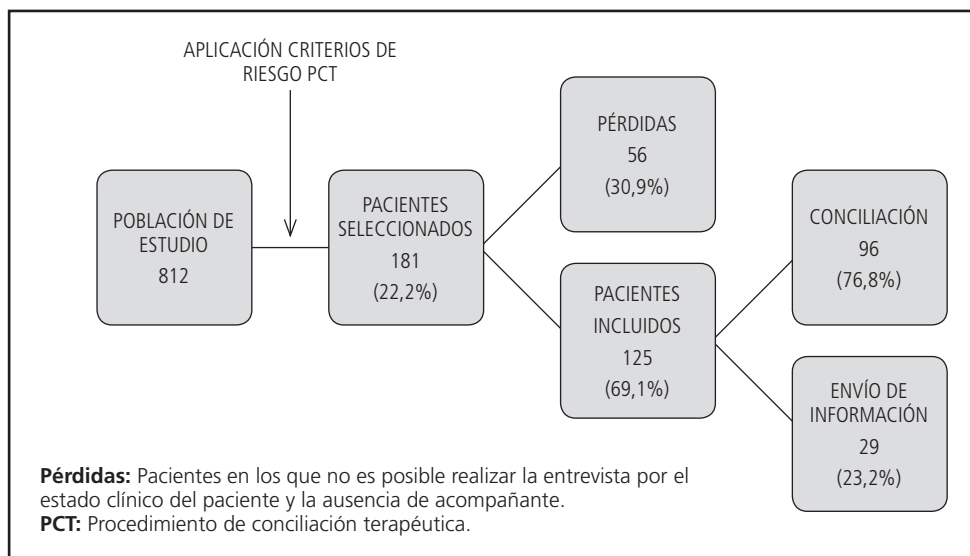
	N (%)	media±de
Sexo (masculino)	73 (57,9)	
Edad (años)		76,6±10,1
Patologías que motivaron el ingreso	Relacionadas con el aparato cardiovascular	50 (40)
	Relacionadas con el aparato respiratorio	32 (25,6)
	Relacionadas con el aparato urinario	13 (10,4)
	Relacionadas con el aparato digestivo	11 (8,8)
	Relacionadas con el sistema nervioso	7 (5,6)
Otros	12(6,4)	
Número de medicamentos domiciliarios /paciente		8,9 ± 4.4
Criterios de inclusión:		
Número de criterios por paciente		4,2± 1,1
> 65 años	108 (86,4)	
Pacientes pluripatologicos (> 2 patologías crónicas)	111 (88,8)	
Pacientes con Enfermedad Renal Crónica	10 (8)	
Pacientes polimedicados (> 5 medicamentos)	107 (85,6)	
Pacientes con medicamentos de alto riesgo	72 (57,6)	
Pacientes con medicamentos estrecho margen terapéutico	9 (7,2)	
Pacientes con medicamentos implicados en interacciones	112 (89,6)	

ponible se priorizaron aquellos que cumplieran más criterios de inclusión. Los pacientes seleccionados que por su situación clínica no podían realizar la entrevista y no contaban con acompañante se consideraron pérdidas.

A todos los pacientes incluidos en el estudio se les pidió el consentimiento para participar en el mismo. Los datos demográficos, antecedentes patológicos, motivo de ingreso, orientación diagnóstica, resultados analíticos y otros datos clínicos de interés se recogieron mediante revisión de las historias clínicas electrónicas. La HFT domiciliaria se elaboró a partir de la realizada en Urgencias, los

registros electrónicos de Atención Primaria (Agora plus®), la revisión física de la medicación cuando se aportaba y la información obtenida mediante entrevista con el paciente o su cuidador.

Tal como establece el PCT, un farmacéutico asistió al relevo de urgencias (sesión clínica diaria a las 8h am) y seleccionó a los pacientes candidatos al proceso de conciliación según se ha descrito anteriormente. Tras elaborar la HFT e identificar los posibles PRM, se expuso diariamente los casos seleccionados al resto del equipo farmacéutico para consensuar las posibles recomendaciones antes de



**Figura 1.** Flujo de pacientes del estudio.

realizar la conciliación con el urgenciólogo, basándose en la guía para la conciliación de los medicamentos en los SU publicada por el grupo REDFASTER<sup>17</sup>. Se identificaron también otros posibles PRM durante la revisión de los tratamientos. La conciliación terapéutica se llevó a cabo con el urgenciólogo responsable del paciente, considerándose error de conciliación (EC) cualquier discrepancia no justificada por el médico, interacciones y duplicidades terapéuticas<sup>4</sup>. Se envió la HFT domiciliaria realizada, la lista de medicación ya conciliada y las recomendaciones farmacéuticas de interés durante el ingreso o al alta hospitalaria al siguiente responsable del paciente mediante un impreso elaborado con este fin.

Por último, un grupo de urgenciólogos independiente de los investigadores, valoró la gravedad potencial de los errores encontrados (posible repercusión clínica de haber llegado al paciente) utilizando la categorización de The National Coordinating Council for Medication Error Reporting and prevention's (NCCMERPS)<sup>18</sup>, considerando clínicamente relevantes tanto los que hubieran requerido monitorización para evitar el daño como los que hubieran causado daño al paciente.

Para evaluar los resultados se realizó un estudio estadístico descriptivo para las variables de interés, en el que las variables cualitativas se presentaron con frecuencias absolutas y porcentajes y las cuantitativas mediante media y desviación estándar. Se estudió la posible asociación de presentar error de conciliación o precisar intervención con cada uno de los criterios y con el grado de cumplimiento de los mismos mediante una regresión logística univariante. Para todos los análisis se utilizó un grado de significación estadística de 0,05 y se realizaron con el paquete estadístico SPSS versión 21.0.

## Resultados

Un total de 812 pacientes constituyó la población de estudio de los que se incluyeron 125, tal y como muestra la figura 1. La edad media fue de  $76,6 \pm 10,1$ . El 57,9% fueron hombres y mayoritariamente polimedicados (85,6%) y pluripatológicos (88,8%). La media de cumplimiento de criterios de riesgo por paciente fue  $4,2 \pm 1,1$ . Los principales diagnósticos de ingreso estuvieron relacionados con el sistema cardiovascular o aparato respiratorio. Las características demográficas, clínicas y el cumplimiento de criterios de riesgo de los pacientes incluidos en el estudio se detallan en la tabla 1.

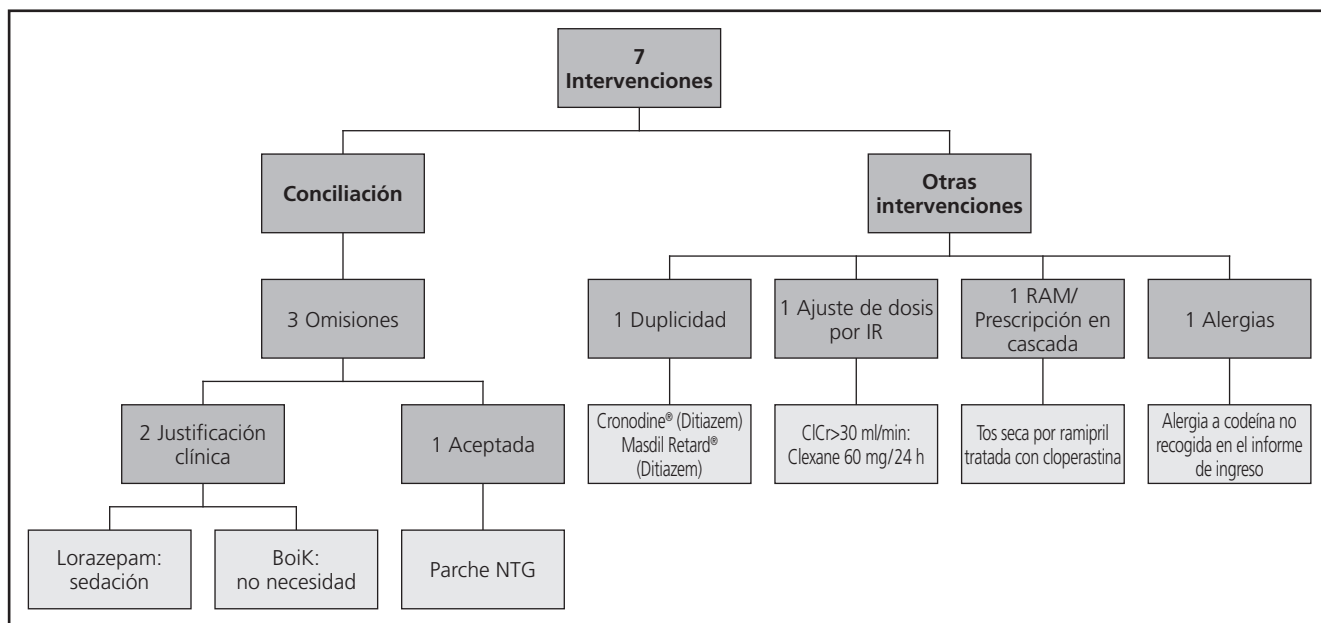
En 29 pacientes no se pudo realizar la conciliación con el urgenciólogo debido a un adelanto del ingreso. En estos casos se envió la HFT domiciliaria realizada y las recomendaciones farmacéuticas consensuadas al siguiente responsable del paciente, tal como se ha descrito con anterioridad. El farmacéutico recogió de media  $1,3 \pm 2,2$  medicamentos domiciliarios más que el médico en los pacientes en los que se realizó el proceso de conciliación, encontrando discrepancias respecto a la anamnesis farmacoterapéutica recogida en la prescripción médica en el 95,8% de los pacientes, con un total de 564 discrepancias. De éstas, 226 (40,1%) precisaron aclaración y 167 se tradujeron en EC afectando a 68 pacientes (71,9%) con una media de EC por paciente de 1,7. La mayoría de los errores identificados fueron por omisión de medicamentos que el paciente necesitaba, seguido de omisión o error en la dosis o en la pauta. El porcentaje de aceptación global por el urgenciólogo de las intervenciones de conciliación, necesaria para la consideración de existencia de error, fue del 73,9% (Tabla 2).

**Tabla 2.** Tipos intervenciones realizadas por el farmacéutico en conciliación y otros PRM y grado de aceptación por el urgenciólogo responsable.

	N (%)	Pacientes (%)	Aceptadas (%)
Total Intervenciones	260	81	200 (77)
Intervenciones de conciliación	226 (86,9)*	77 (95,1)	167 (73,9)**
Omisión medicamento	162 (71,7)	70 (90,9)	113 (69,7)
Error/omisión dosis	25 (11,1)	21 (27,3)	20 (80)
Comisión	10 (4,4)	6 (7,8)	9 (90)
Conciliación			
Error/omisión pauta	17 (7,5)	13 (16,9)	14 (82)
Interacción	4 (1,8)	4 (5,2)	4 (100)
Duplicidad	7 (3,1)	6 (7,8)	6 (85,7)
Sustitución	1 (0,4)	1 (1,3)	1 (100)
Otras intervenciones	34 (13,1)	23 (28,4)	33 (97)
Ajustes por ERC	9 (26,5)	9 (39,1)	8 (88,8)
Alergias e intolerancias	4 (11,8)	4 (17,4)	4 (100)
Cambio a equivalente	19 (55,9)	8 (34,8)	19 (100)
Otros PRM	2 (5,9)	2 (8,7)	2 (100)

\* Las intervenciones de conciliación realizadas fueron todas aquellas discrepancias que precisaron aclaración.

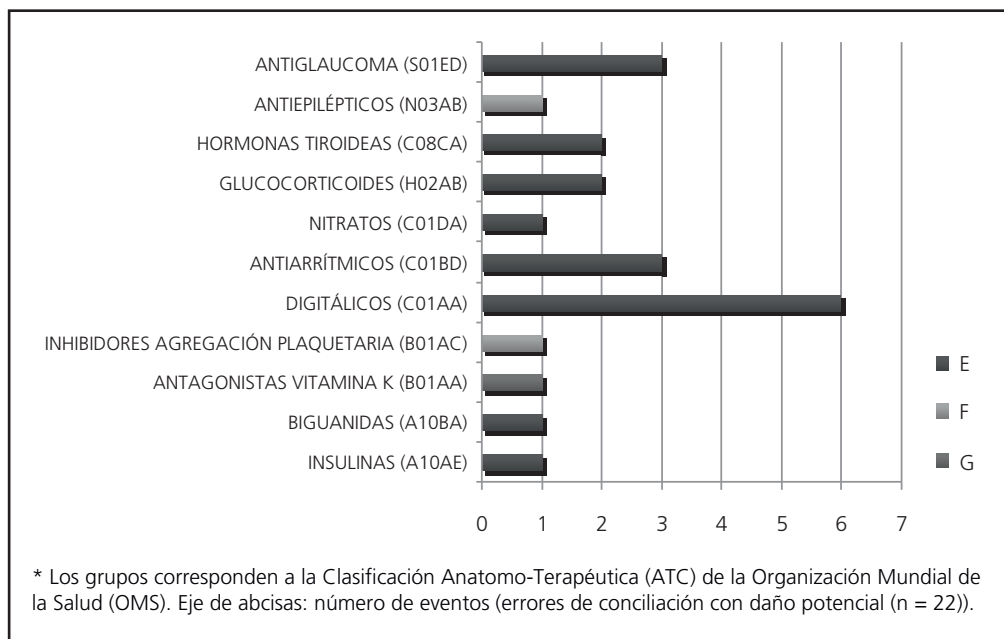
\*\*Las aceptadas constituyeron los errores de conciliación (total errores de conciliación 167)



**Figura 2.** Resultados de la aplicación del PCT en mujer de 87 años en Urgencias pendiente de ingreso por un síndrome emético a estudio. Antecedentes: hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo II, obesidad, hiperuricemia, fibrilación auricular crónica, cardiopatía isquémica con antecedentes de infarto, insuficiencia renal crónica e hipotiroidismo subclínico

Se intervino en total en 260 ocasiones, teniendo en cuenta no sólo las intervenciones de conciliación sino también otros PRM identificados en el análisis de la medicación domiciliaria. La mayoría de estas intervenciones fueron por adaptación a la guía del hospital (55,9%) o por ajuste de la dosis de fármacos a la función renal del paciente (26,5%). La aceptación de este tipo de intervención fue muy elevada (97%) (Tabla 2). Como se muestra de esa misma tabla, en un mismo paciente pudieron realizarse diferentes tipos de intervenciones, lo que se muestra gráficamente con uno de los casos incluidos en el estudio (Fig. 2).

En cuanto a la gravedad de los EC, según la valoración de los urgenciólogos, el 42% no hubiera causado daño de haber llegado al paciente, considerándose el resto (58%) clínicamente relevantes afectando a 56 pacientes. Estos últimos fueron mayoritariamente clasificados como categoría D: hubieran requerido monitorización para evitar el daño (45% del total de errores) y al 13% restante se les atribuyó capacidad de causar daño identificándose en 18 pacientes: 19 daño temporal (categoría E), 2 hubiera requerido hospitalización (categoría F) y 1 hubiera ocasionado daño permanente



**Figura 3.** Grupos de fármacos que estuvieron implicados en los errores con daño potencial según la categorización de NCCMERP'S<sup>18</sup>.

**Tabla 3.** Análisis de regresión logística de factores de riesgo asociados con la presencia de error de conciliación, o necesidad de intervención farmacéutica (n= 96)

		Paciente con EC n (%)	Odds ratio (IC95%)	Paciente con Intervención n (%)	Odds ratio (IC95%)
TOTAL		68 (70,8)		81 (84,4)	
Variables					
Nº de criterios dicotomizado	Más de 5	38 (82,6)	3,17 (1,2-801)*	43 (93,5)	7,7 (1,6-36,5)*
	Menos de 5	30 (60,0)	1 (referencia)	38 (76,0)	1 (referencia)
Edad (años)	> de 65	59 (71,0)	1,093 (0,3-3,9)	71 (85,5)	0,97 (0,2-4,9)
	< de 65	9 (69,2)	1 (referencia)	10 (77,0)	1 (referencia)
Polimedicación	>5 medicamentos	65 (78,3)	14,02 (3,5-55,9)*	75 (91,5)	14,2 (3,8-53,03)*
	<5 medicamentos	3 (23,1)	1 (referencia)	6 (46,2)	1 (referencia)
Patologías de base	Pluripatológico	65 (76,5)	5,9 (1,4-25,6)*	76 (89,4)	3,12 (0,68-14,2)
	No pluripatológico	3 (21,4)	1 (referencia)	5 (38,5)	1 (referencia)
Presencia de ERC	Si	7 (87,5)	3,09 (0,3-26,4)	8 (100)	5,8 (0,69-49,4)
	No	61 (69,3)	1 (referencia)	73 (82,9)	1 (referencia)
Prescripción MIM	No	7 (63,6)	0,7 (0,2-2,5)	8 (72,7)	0,4 (0,12-1,8)
	Si	61 (71,7)	1 (referencia)	73 (85,8)	1 (referencia)
Prescripción Medicamentos EMT	No	60 (68,2)	0,3 (0,03-2,33)	72 (81,8)	0,65 (0,07-5,6)
	Si	8 (100)	1 (referencia)	8 (100)	1 (referencia)
Prescripción MAR	Si	43 (76,8)	1,9 (0,8-4,8)	51 (91,1)	3,4 (1,06-100,8)*
	No	25 (62,5)	1 (referencia)	30 (75,0)	1 (referencia)

ERC: Enfermedad renal crónica; MIM: medicamentos implicados en interacciones medicamentosas; EMT: estrecho margen terapéutico;

MAR: medicamento de alto riesgo

\* Diferencias estadísticamente significativas (p<0,05)

en el paciente (categoría G). Dada la especial relevancia de los errores con daño potencial, se muestran en la Figura 3 los grupos de fármacos implicados en dichos errores.

Los resultados de la regresión logística univariante mostraron que los pacientes que reunían más de 5 criterios de riesgo presentaban 3,2 veces más probabilidad de tener un EC y 7,7 veces más de que precisara una intervención del farmacéutico. La polimedicación y la pluripatología estuvieron también asociadas a un mayor riesgo de EC. Por otra parte, se encontraron asociados a mayor probabilidad de precisar intervención del farmacéutico la polimedicación y la prescripción de un MAR (Tabla 3).

## Discusión

Los pacientes incluidos en el estudio reunieron un elevado número de criterios de riesgo. En los pacientes en que se realizó la conciliación se encontró una elevada incidencia tanto de discrepancias entre la anamnesis realizada en el SU y la HFT realizada por el farmacéutico, como de EC al ingreso. La participación del farmacéutico evitó algún EC en más del 70% de los pacientes, en más de la mitad la necesidad de monitorización para evitar el daño y un daño probable en casi el 20%. Los errores identificados fueron fundamentalmente por

omisión de medicación que el paciente necesitaba. El grado de aceptación de las intervenciones por parte del urgenciólogo fue muy alto, indicando que la presencia de un farmacéutico en el Servicio de Urgencias permite discernir con mayor precisión las discrepancias que necesitan aclaración, tal como ya han señalado otros autores<sup>12,13</sup>. Las intervenciones en otros PRM fueron minoritarias pero también bien aceptadas. El mayor cumplimiento de criterios de riesgo y la polimedicación se presentan como los factores asociados más relevantes tanto a la presencia de error de conciliación como de precisar intervención farmacéutica.

Resulta difícil la comparación con otros estudios debido a los diferentes objetivos y metodología utilizados. Coincidimos con otros trabajos en el elevado porcentaje de discrepancias entre la anamnesis farmacoterapéutica realizada en el SU al ingreso hospitalario con respecto a la HFT obtenida por el farmacéutico<sup>11,14</sup>, confirmando que sigue siendo un punto crítico en el abordaje terapéutico de los pacientes que ingresan por el SU a pesar de la extensión, cada vez mayor, de la historia clínica única informatizada. También en esa dirección se puede interpretar el hecho de que la mayoría de los errores sean por omisión, siendo éste el tipo de error más frecuente también en la mayor parte de los estudios sobre conciliación al ingreso<sup>6,7,9,12</sup> seguido de la prescripción incompleta<sup>10,19</sup>.

Soler-Giner<sup>10</sup> encuentran una incidencia mayor que la nuestra (86,8%) de pacientes con discrepancias de conciliación, debido a que no realizaron la conciliación con el médico responsable, sino que consideraron como errores las discrepancias sin justificar por el farmacéutico. También en nuestro estudio las discrepancias que precisaron aclaración se redujeron al traducirlo a errores de conciliación aceptados por el urgenciólogo, tal como establecen los documentos de consenso<sup>3,4</sup>. Sin embargo, al compararnos con estudios que miden EC aceptado por el médico responsable, encontramos una incidencia menor de error que en el nuestro<sup>6,7,19</sup>, lo que resulta lógico teniendo en cuenta que nuestro procedimiento ha seleccionado a pacientes con mayor riesgo de tener error. Por otra parte la comparabilidad también es limitada, ya que la mayoría de estos trabajos no se han realizado en SU, sino en plantas de hospitalización<sup>20,21</sup>. Hay que tener en cuenta que en el ámbito asistencial de los SU el manejo de la medicación habitual es más complejo, tanto por la elevada presión asistencial, como por la propia patología aguda del paciente, que hace que prevalezca el problema urgente que hay que resolver en detrimento, en ocasiones, del tiempo que requiere la realización de la anamnesis farmacoterapéutica cuando no se dispone de una información de calidad.

Otros autores han abordado la participación del farmacéutico en SU de un manera más amplia, teniendo como objetivo su integración en el equipo y la participación activa en la toma de decisiones, mediante la identificación y resolución de PRM. Así, Ucha Sanmartín, describe los resultados de la integración de un farmacéutico a tiempo parcial en el SU en cuanto a la identificación de PRM, encontrando resultado positivos. De la misma manera Tomas Vecina et al<sup>12</sup> concluyen que su integración facilita la detección y resolución de PRM. Aunque dichos estudios difieren del nuestro en el objetivo principal que en nuestro caso se centra en la conciliación terapéutica, es interesante la comparación porque se han realizado en un entorno sanitario similar, en un SU y con una dedicación parcial del farmacéutico. En nuestro estudio también se han analizado otros tipos de intervenciones como se muestra gráficamente en la figura 2 con un ejemplo, en el que se intervino tanto en la conciliación, como en PRM inherentes a la medicación domiciliaria, como a la prescrita en Urgencias. De forma global la mayor parte de este tipo de intervenciones han sido por adaptación a la guía farmacoterapéutica del hospital en lo que coincidimos con el primero de los estudios señalados<sup>13</sup>.

Nos parece interesante resaltar que los sistemas de prescripción electrónica que se incorporan en la actualidad podrían solventar en parte muchos PRMs, aunque temas esenciales como la adherencia al tratamiento requieren necesariamente el contacto con el paciente o su cuidador. Además, se ha demostrado que un elevado número de alertas en los sistemas informáticos no resultan eficaces, ya que el exceso de "ruido" puede distraer

de los problemas realmente importantes, con lo que la intervención de un profesional, como el farmacéutico de urgencias, experto en el medicamento y orientado al paciente sigue resultando necesaria y útil<sup>22</sup>.

La asociación de la necesidad de intervención farmacéutica con el mayor cumplimiento de factores de riesgo también fue estimada en el trabajo de Tomás Vecina et al<sup>12</sup> con el que coincidimos, además, en determinados factores asociados a intervención como la polimedición. Hay abundantes referencias en la bibliografía en cuanto a la asociación de la polifarmacia y presentar error de conciliación o intervención farmacéutica<sup>7,14</sup>. Nuestro estudio mostró también una mayor intervención en pacientes con MAR, posiblemente por dirigir las actuaciones preferentemente hacia los medicamentos con más posibilidades de causar daño en los pacientes.

Coincidimos con otros estudios en que muchos de los errores no hubieran causado daño al paciente<sup>23</sup>. Sin embargo en un porcentaje, desde nuestro punto de vista importante (58% de los pacientes), sí hubieran causado daño o se hubiera tenido que intervenir. Esto debe plantear la necesidad de ampliar el número de pacientes subsidiarios de la aplicación del PCT, intentando llegar a la totalidad de los que reúnen criterios de riesgo mediante una mayor dedicación del farmacéutico en el SU. Por otra parte, consideramos que una de las fortalezas de este trabajo consiste en haber valorado la gravedad potencial de los errores en equipo de farmacéuticos y urgenciólogos: mientras los errores han sido identificados y resueltos por el equipo farmacéutico y el urgenciólogo responsable del paciente, la atribución de la gravedad potencial la realizaron por consenso urgenciólogos ajenos al estudio. Esto aportó objetividad y nos permite calibrar la importancia del problema con mayor seguridad.

La elevada proporción de pérdidas en el estudio apunta a la principal limitación de realizar la conciliación de manera temprana en el SU, ya que el estado clínico del paciente en ese momento puede dificultar la realización de la entrevista y además puede no disponerse de fuentes de información alternativas (bolsa de medicación o informes) que pueden ser posteriormente solicitadas y aportadas por la familia/cuidador. Además, en algunos casos, existe dificultad para finalizar el proceso de conciliación a pesar de haber realizado la HFT, por factores inherentes al servicio de urgencias: altas o derivaciones del paciente antes de realizar la conciliación con el responsable. Esto motivó la inclusión en el PCT de un documento específico que permitiera transmitir la historia farmacoterapéutica realizada por el farmacéutico y sus recomendaciones al siguiente responsable del paciente con lo que intervino en un mayor número de pacientes.

Los SU originan la mayoría de los ingresos y hay que tener en cuenta que es ahí donde se realiza la primera prescripción, que será continuada durante el ingreso hospitalario, con los que los potenciales errores pueden tener una gran repercusión<sup>12</sup>. Realizar la conciliación en

el SU al ingreso hospitalario mediante la aplicación del procedimiento descrito nos ha permitido abordar de manera temprana los potenciales EC en los pacientes con mayor riesgo de error, o mayor probabilidad de daño en caso de error, independientemente del servicio donde ingresen, lo que aporta equidad a la selección de pacientes. La alta prevalencia de pacientes con EC encontrada y el elevado grado de aceptación de las intervenciones ha evitado algún error en la mayor parte de los pacientes incluidos en el estudio. Consideramos que este hecho justifica la extensión del procedimiento a todos los pacientes de riesgo que ingresen por el SU.

## Bibliografía

1. Estudio Nacional sobre los Efectos Adversos ligados a la Hospitalización. ENEAS 2005. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo;2006.
2. Rozich JD, Resar RK. Medication Safety: One organization's approach to the challenge. *J. Clin Outcomes Manage.* 2001;8:27-34.
3. Roure C, Aznar T, Delgado O, Fuster L, Villar I. Grupo coordinador del grupo de trabajo de la SEFH de conciliación de la medicación. Ediciones Mayo, Barcelona, 2009.
4. Guía para la implementación de programas de Conciliación de la Medicación en los centros sanitarios. Sociedad Catalana de Farmacia Clínica. Enero 2009.
5. JCAHO JCoAoHO. Comprehensive Accreditation Manual for Hospitals (CAMH): the Official Handbook. En: Organizations JCoAoH, editor. Oakbrook Terrace, Illinois: Joint Commission Resources, 2006
6. Cornish PL, Knowles SR, Marchesano R, Tam V, Shadowitz S, Juurlink DN, et al. Unintended medication discrepancies at the time of hospital admission. *Arch Intern Med.* 2005;165:424-9
7. Delgado Sánchez O, Nicolás Picó J, Martínez López I, Serrano Fabiá A, Anoz Jiménez L, Fernández Cortés F. Errores de conciliación en el ingreso y en el alta hospitalaria en pacientes ancianos polimedificados. Estudio prospectivo aleatorizado multicéntrico. *Med Clin. (Barc).* 2009;133:741-4
8. Tomás Vecina S, Chanovas M, Roqueta F, Alcaraz J, Toranzo T. Grupo de trabajo EVADUR-SEMES. *Emergencias* 2010;22:415-428
9. De Winter S, Spriet I, Indevuyt C, Vanbrabant P, Desruelles D, Sabbe M e tal. Pharmacist-versus physician-acquired medication history: a prospective study at the emergency department. *Qual Saf Health Care* 2010;19:371-375
10. Soler-Giner E, Izuel Rami M, Villar Fernández I, Real Campaña JM, Carreras Lasfuentes P, Rambanque Fernández MJ. Calidad de la recogida de medicación en urgencias: discrepancias de conciliación. *Farm Hosp.* 2011;35(4):165-171
11. Kent A, Harrington L, Skinner J. Medication Reconciliation by a Pharmacist in the Emergency Department: A Pilot Project. *CJHP* 2009 (62);3:238-242.
12. Tomás Vecina S, García Sánchez, L, Pascual Arce B, Riera Paredes I. Programa de intervención farmacéutica en el servicio de urgencias para mejorar la seguridad del paciente. *Emergencias* 2010;22:85-90.
13. Ucha Martín M. Análisis de los problemas relacionados con los medicamentos tras la integración de un farmacéutico en un servicio de urgencias. *Emergencias* 2012;24:96-100.
14. Iniesta Navalón C, Urbieto Sanz E, Gascón Cánovas JJ, Madrigal de Torres M, Piñera Salmerón P. Evaluación de la anamnesis farmacoterapéutica realizada en el servicio de urgencias al ingreso hospitalario. *Emergencias.* 2011;23:365-371
15. Instituto para el Uso Seguro de los Medicamentos. Lista de medicamentos de alto riesgo.ISMP-España.Diciembre 2007. Disponible en: [http://www.ismp-espana.org/ficheros/medicamentos\\_alto\\_riesgo.pdf](http://www.ismp-espana.org/ficheros/medicamentos_alto_riesgo.pdf)
16. Iniesta Navalón C, Urbieto Sanz E, Gascón Cánovas JJ. Análisis de las interacciones medicamentosas asociadas a la farmacoterapia domiciliaria en pacientes ancianos hospitalizados. *Rev Clin Esp.* 2011;211:344-51
17. Calderón Hernanz B, Oliver Noguera A, Tomás Vecina S, Baena Parejo MI, García Pelaez M; Juanes Borrego A et al. Grupo RedFaster (SEFH). Guía para la Conciliación de los medicamentos en los servicios de urgencias. *Emergencias* 2013;25:204-217.
18. The National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention (NCC MERP). NCC MERP Index for Categorizing Medication Errors [Citado 05-4-12]. Disponible en: <http://www.nccmerp.org/pdf/indexColor2001-06-12.pdf>
19. Allende Bandrés MA, Arenera Mendoza M, Gutierrez Nicolás F, Calleja Hernández MA, Ruiz de la Iglesia F. Pharmacist-led medication reconciliation o reduce discrepancies in transitions of care in Spain. *Int J Clin Phar .* 2013 Dec;35(6):1083-90
20. Romero CM, Salazar N, Rojas L, Escobar L, Griñén H. Berasin MA et al. Effects of the a preventive interventions program on the reduction of medication errors in critically ill adult patients. *J Crit Care.* 2013;28(4):451-60
21. Effect of medication reconciliation on unintentional medication discrepancies in acute hospital admissions of elderly adults:a multi-center study. *J Am Geriatr Soc.* 2013;61 (8):1262-8
22. Evaluación de la calidad de las intervenciones farmacéuticas en urgencias basada en la evidencia científica. M. Pérez León, H. Alonso Ramos, S. González Munguía, S. M. Marrero Penichet, R. Molero Gómez. *Farm Hosp.* 2014;38(2):123-129
23. Lessard S, DeYoung I, Vazzana N. Medication discrepancies affecting senior patients at hospital admission. *Am J Health Syst Pharm.* 2006;63:740-3.





## REVISIONES

## Revisión Sistemática de la evidencia de efectos proarrítmicos de domperidona en infantes

Lucía Caraballo, Gabriel Molina, Darío Weitz, Laura Piskulic, Aylén Avila y Marta Marzi

*Departamento de Matemática y Estadística, Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas. Universidad Nacional de Rosario. Argentina.*

### Resumen

**Objetivo:** Determinar si existe evidencia de prolongación del intervalo QTc y efectos proarrítmicos asociados al uso de domperidona oral en infantes.

**Método:** Se realizó una revisión sistemática de la literatura científica consultando la base de datos electrónica MEDLINE y las fuentes LILACS, ScIELO y Biblioteca Cochrane a través de la Biblioteca Virtual de Salud, sin límite de fecha ni de idioma.

**Resultados:** De los estudios identificados se excluyeron ocho por no cumplir con los criterios de inclusión, quedando seleccionados un reporte de caso y tres estudios pilotos. Rocha et al (2005) reportan el caso de un niño de 3 meses con intervalo QTc=463 mseg tras un mes de tratamiento con 1,8 mg/kg/día de domperidona oral. Djeddi et al (2008) administraron una dosis promedio de 1,3 mg/kg/día a 31 neonatos, observando prolongación del intervalo QTc>30 mseg en nueve. Hegar et al (2009) estudiaron a 10 niños con edad media de 5,6 meses tratados con 0,8 mg/kg/día y no observaron prolongación del intervalo QTc. Günlemez et al (2010) incluyeron en su estudio a 40 infantes prematuros a quienes administraron 1 mg/kg/día de domperidona oral, en dos de ellos el intervalo QTc aumentó por encima de 450 mseg.

**Conclusiones:** Aunque se encontró evidencia de prolongación del intervalo QTc en infantes tratados con domperidona oral, se necesitan más estudios para cuantificar el riesgo asociado a la droga en esta población. Se sugiere a los profesionales de la salud realizar un monitoreo electrocardiográfico de los infantes tratados con domperidona e informar al sistema de farmacovigilancia los casos de ocurrencia de eventos adversos.

### PALABRAS CLAVE

Domperidona; Síndrome de QT prolongado; Infante

Farm Hosp. 2014;38(5):438-444

### Proarrhythmic effects of domperidone in infants: a systematic review

#### Abstract

**Aims:** To assess the association of the use of domperidone in infants with QTc interval prolongation and proarrhythmic events.

**Methods:** A systematic search of the scientific literature was conducted without any date or language restriction. The electronic database MEDLINE and the sources LILACS, ScIELO and Cochrane library were consulted.

**Results:** From the twelve identified studies, eight were excluded because they did not meet the inclusion criteria. One case report and three pilot studies were selected. Rocha et al (2005) reported the case of an infant (age 3 months) with QTc interval = 463 ms after being treated during one month with 1.8 mg/kg/day of oral domperidone. Djeddi et al (2008) administered an average dose of 1.3 mg/kg/day to 31 neonates; QTc interval prolongation > 30 ms was observed in nine neonates. Hegar et al (2009) studied 10 infants (mean age 5.6 months) who received 0.8 mg/kg/day of oral domperidone; QTc interval prolongation was not observed. Günlemez et al (2010) enrolled 40 premature infants who were administered 1 mg/kg/day of oral domperidone; the QTc interval increased to above 450 ms in two infants.

**Conclusions:** Although evidence that orally administered domperidone in infants produces prolongation of QTc interval was found, further studies are needed in order to quantify the risk associated with the drug in that population. We suggest that health professionals should conduct ECGs to infants treated with domperidone and inform the pharmacovigilance system the occurrence of any case of adverse event

### KEYWORDS

Domperidone; Long QT syndrome; Infants

Farm Hosp. 2014;38(5):438-444

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mmarzi@fbioyf.unr.edu.ar (Marta M. Marzi).

## Introducción

El reflujo gastroesofágico (RGE) es un desorden gastrointestinal frecuente en la población infantil. La mayor incidencia se da a partir de los cuatro meses de edad y generalmente se resuelve espontáneamente entre el primer y segundo año de vida en la mayoría de los infantes<sup>1</sup>. De ser necesaria una intervención, el tratamiento de elección consiste en medidas dietéticas, medidas posturales y/o utilización de alimentos espesados o aginatos<sup>2</sup>. En caso de persistencia de los síntomas o de presentarse complicaciones, suelen administrarse agentes procinéticos tales como domperidona, un derivado benzoimidazólico antagonista periférico de los receptores dopaminérgicos D2.

Domperidona, a diferencia de metoclopramida, no atraviesa fácilmente la barrera hematoencefálica como para producir efectos secundarios extrapiramidales. Cisaprida, otro fármaco procinético, de acceso restringido en muchos países, dejó de utilizarse en los Estados Unidos debido a su potencial de provocar arritmias cardíacas graves, a veces mortales, tales como taquicardia ventricular, fibrilación ventricular y torsade de pointes (TdP). Estas arritmias se deben a una prolongación del intervalo QT a través de la interacción con subunidades formadoras de poro del conducto K<sup>+</sup>HERG. Los conductos K<sup>+</sup>HERG conducen la corriente de K<sup>+</sup> rectificadora tardía rápida, importante para la repolarización normal del ventrículo. Las arritmias ventriculares provocadas por cisaprida ocurren frecuentemente cuando se combina con otros fármacos que inhiben la enzima CYP3A4; tales combinaciones inhiben el metabolismo de cisaprida y dan por resultado altas concentraciones plasmáticas del fármaco<sup>3</sup>.

Domperidona se encuentra en el mercado farmacéutico desde 1978, pero su uso se incrementó desde que se limitó el de cisaprida. Aunque aparenta ser una alternativa terapéutica segura, se han reportado casos de prolongación del intervalo QT y arritmia ventricular tras la administración oral de domperidona<sup>4,5,6</sup>. En 1986 la forma inyectable fue retirada del mercado farmacéutico de muchos países a partir de diversos informes sobre efectos adversos cardíacos en pacientes con cáncer tratados con altas dosis para la prevención de náuseas y vómitos provocados por la quimioterapia<sup>7,8,9</sup>. Recientemente, las agencias reguladoras de España, Canadá, Inglaterra y Sudáfrica, entre otras, han emitido alertas acerca del riesgo de arritmias cardíacas y muerte súbita asociadas al uso de domperidona<sup>10,11,12,13,14,15</sup>. En los Estados Unidos está prohibida su administración en todas las presentaciones y la Food and Drug Administration (FDA) enfatiza que domperidona no es una droga aprobada y que su comercialización es ilegal<sup>16</sup>.

Domperidona está incluida en el Formulario Terapéutico de Argentina por ser considerada medicamento esencial en el tratamiento de náuseas y vómitos. En

niños, la dosis indicada es de 0,2 a 0,4 mg/kg de peso corporal cada 4 a 8 hs y se recomienda limitar su uso al tratamiento de náuseas y vómitos inducidos por citotóxicos o radioterapia<sup>17,18</sup>.

El objetivo de la presente revisión sistemática fue determinar si existe evidencia de prolongación del intervalo QT y efectos proarrítmicos asociados al uso de domperidona oral para el tratamiento del RGE en infantes.

## Métodos

Criterios de elegibilidad: Estudios primarios que evaluaran prolongación del intervalo QT, arritmia ventricular, fibrilación ventricular, TdP y/o muerte súbita asociada al uso de domperidona oral en infantes con RGE. No hubo restricción respecto al diseño, siendo elegibles reporte de casos, ensayos clínicos y estudios observacionales del tipo caso-control y de cohortes.

Estrategia de búsqueda para la identificación de los estudios: Se consultaron las fuentes de información LILACS, SciELO y la Biblioteca Cochrane a través de la Biblioteca Virtual de Salud (BVS), la base de datos electrónica MEDLINE y los alertas y boletines de seguridad de los entes regulatorios nacionales e internacionales disponibles en línea, sin límite de fecha ni de idioma. La estrategia de búsqueda consistió en la combinación de términos indexados (términos MeSH: domperidone, arrhythmia, death, torsades de pointes) y de términos libres (QT, fibrillation) mediante la utilización de operadores booleanos, adaptada a cada una de las fuentes consultadas. [Por ejemplo en MEDLINE se ingresó la siguiente ecuación: Domperidone AND (arrhythmia OR QT OR death OR fibrillation OR torsades de pointes)]. Se especificó que la información requerida estuviera en el título y/o resumen. Algunos de los filtros activados, según cuál fuera la fuente de información consultada, fueron: humans, child: birth -18 years. La búsqueda se complementó con la revisión de citas incluidas en los artículos completos recuperados por cumplir los criterios de elegibilidad y Identificación y selección de los estudios: Los artículos fueron identificados por tres autores según la estrategia descrita. La selección fue realizada por dos revisores de manera independiente y consensuada por un tercero. En primer lugar se evaluó el título y el resumen de los artículos, en segundo lugar se recuperó el texto completo de los estudios potencialmente relevantes para ser sometidos nuevamente a evaluación para su elegibilidad.

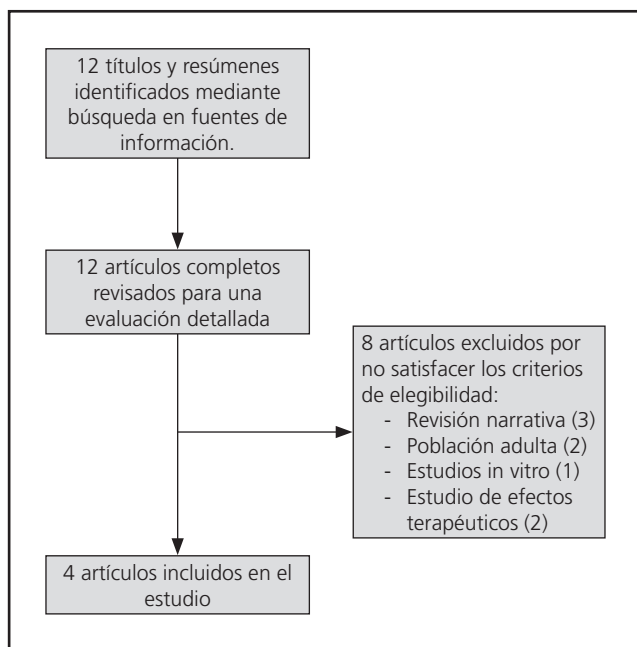
Extracción de los datos: Se diseñó un formulario de extracción de datos donde se registró el diseño del estudio, la duración del mismo, el lugar de realización, los métodos utilizados para la evaluación cardiológica, las características de los pacientes, la intervención/exposición y los resultados. Se incluyó cualquier dato que pudiera aportar información acerca de la calidad de los estudios incluidos y de potenciales conflicto de intereses de los autores.

## Resultados

Selección de los estudios: La búsqueda en las bases de datos se realizó durante los meses de Octubre y Noviembre de 2013. Se obtuvieron doce títulos y resúmenes en MEDLINE y se recuperaron los textos completos para una evaluación detallada. En las restantes fuentes de información no se obtuvieron resultados. A partir de la lectura de los mismos se excluyeron ocho por tratarse de: artículos de revisión narrativa, informes de estudios de efectos terapéuticos que sólo hacían referencia al potencial proarrítmico de domperidona, estudios en infantes con RGE que evaluaron otros fármacos y/o parámetros fisicoquímicos, estudios in vitro o en población adulta. Con acuerdo de los revisores, 4 artículos resultaron incluidos en el presente estudio (Fig. 1).

Características de los estudios incluidos: De los cuatro estudios identificados y seleccionados por cumplir los criterios de elegibilidad, uno fue un reporte de caso y los tres restantes respondieron a un diseño del tipo estudio piloto<sup>4,19,20,21</sup>. Todos satisfacían los requisitos metodológicos propios del diseño utilizado. Hegar et al realizaron un ensayo sobre veinte infantes con regurgitación frecuente y con signos y síntomas de RGE que no respondían a la terapia no farmacológica. Conformaron dos grupos de igual tamaño y con características homogéneas, asignando en forma aleatorizada el tratamiento, con domperidona uno y con cisaprida el otro. Los estudios de Djeddi et al y de Günlemez et al fueron realizados en neonatos que tenían indicación de domperidona oral (Tabla 1).

Resultados de los estudios individuales: Los estudios fueron heterogéneos no solo en el diseño utilizado sino



**Figura 1.** Diagrama de flujo del proceso de selección de los estudios.

también en la edad de los infantes incluidos, en las dosis administradas, en la duración del tratamiento y en la información incluida en el artículo publicado. Los resultados se muestran en la Tabla 1.

Rocha et al reportaron el caso de un infante de 3 meses de edad con intervalo QT corregido en función de la frecuencia cardíaca (QTc) de 463 milisegundos (mseg) después de un mes de tratamiento con tres dosis diarias de 0,6 mg/kg cada vez.

Hegar et al compararon el efecto terapéutico de domperidona y cisaprida en niños de 2 a 9 meses de edad en dosis de 0,8 mg/kg/día, igual para ambos fármacos, en tres tomas. Un mismo co-autor realizó un electrocardiograma (ECG) antes de iniciar el tratamiento y otro entre los 3 y 5 días después de iniciado. Por cada ECG, se obtuvieron tres mediciones del intervalo QTc y se promediaron. El valor medio del intervalo QTc del grupo tratado con domperidona fue 404 mseg y 402 mseg antes y durante el tratamiento respectivamente. Para cisaprida los valores fueron 430 mseg y 404 mseg, encontrándose un infante con intervalo QTc que superó el rango normal, considerado inferior a 450 mseg.

En los estudios Djeddi et al y Günlemez et al se evaluó el efecto de domperidona sobre el intervalo QT según la edad gestacional (EG) de los neonatos. El primero consideró tres rangos diferentes de EG mientras que el segundo sólo uno. Los resultados se muestran en la Tabla 2.

## Discusión

Se encontraron pocos estudios que evaluaran, directa o indirectamente, el riesgo de ocurrencia de efectos adversos cardíacos asociados al uso de domperidona en la población infantil. Los tres estudios clínicos de intervención incluidos en la presente revisión, fueron los únicos identificados tras una exhaustiva revisión de la literatura científica y el contacto con centro y redes de investigación farmacológica. Dichos estudios tienen importantes limitaciones, algunas inherentes al diseño y otras debido a las características del grupo poblacional de interés. Ninguno de los estudios incluyó un grupo control formado por niños sanos, para contrastar los valores de los parámetros electrocardiográficos evaluados.

Del total de 81 infantes incluidos en los tres estudios piloto, en 11 (13,6%) se observó prolongación del intervalo QTc y dicho intervalo superó el rango normal en 3 infantes (3,7%). Todos los casos se observaron en neonatos, quienes fueron evaluados en dos de los estudios, reuniendo un total de 71 infantes<sup>20,21</sup>. Referidos al grupo de neonatos, los porcentajes calculados son 15,5% y 4,2% respectivamente.

En relación a la edad gestacional de los neonatos, Djeddi et al observaron prolongación del intervalo QTc en los grupos B y C (EG  $\geq$  32 semanas) y no en el grupo A con EG < 32 semanas que incluía a 11 infantes. Günlemez et al, en cambio, sólo estudiaron niños prematuros

**Tabla 1.** Características de los estudios seleccionados. Resultados

<b>Rocha et al; 2005</b>	
Métodos	Reporte de caso.
Participantes	Infante de 3 meses de edad con frecuentes infecciones pulmonares y vómito crónico desde el primer mes de vida. Se diagnosticó reflujo gastroesofágico.
Intervención	Domperidona oral en dosis de 0,6 mg/Kg tres veces al día, durante un mes.
Resultados	Un electrocardiograma (ECG) al mes de iniciado el tratamiento mostró un aumento del intervalo QT corregido (QTc) (463 mseg), motivo por el cual se suspendió la domperidona y se reemplazó por otra droga (bromoprida). Un mes después se realizó un segundo ECG que evidenció un intervalo QTc normal (400 mseg).
Notas	Mejora significativa de síntomas y aumento de peso después de un mes de empezado el tratamiento.
Discusión	Los autores expresaron la necesidad de realizar una serie de ECG cuando se administra domperidona oral con el fin de detectar anomalías en el intervalo QTc y prevenir eventos proarrítmicos.
<b>Djeddi et al; 2008</b>	
Métodos	Estudio piloto, realizado sobre todos los infantes admitidos en la unidad de neonatología de Amiens University Hospital (Francia) que requirieron domperidona oral desde Mayo de 2005 hasta Mayo de 2006. Se realizaron dos ECG, uno antes de iniciar el tratamiento con domperidona oral y el otro $2,5 \pm 1,5$ días después de iniciada la terapia. El intervalo QT fue medido de acuerdo al método de Surawicz. Se realizaron tres mediciones diferentes para cada ECG y se calculó la media. Fueron excluidos pacientes con intervalo QT prolongado congénito, arritmias o desórdenes de la conducción cardíaca, tratamientos capaces de prolongar el intervalo QT o inhibir el citocromo P450-3A4, desórdenes metabólicos preexistentes capaces de prolongar el intervalo QT.
Participantes	31 neonatos clasificados en tres grupos según su edad gestacional (EG); grupo A: $EG \geq 37$ semanas de amenorrea, grupo B: $32 \leq EG < 37$ ; grupo C: $EG < 32$
Intervención	Dosis oral promedio de $1,3 \pm 0,7$ mg/Kg/día de domperidona dividida en 3 o 4 tomas, 15 o 20 minutos antes de las comidas
Resultados	En nueve pacientes (grupos A ó B) se observó prolongación del intervalo QTc. Sólo en uno de ellos el 2do ECG reveló un intervalo QTc superior al rango normal ( $> 450$ mseg) motivo por el cual el tratamiento fue suspendido inmediatamente.
Notas	Los autores no especificaron la duración del tratamiento para cada paciente. Los autores declararon no tener conflicto de intereses
Discusión	Se encontró una asociación significativa entre administración de domperidona oral y prolongación del intervalo QT en los grupos de infantes con edad gestacional $\geq 32$ semanas.
<b>Hegar et al; 2009</b>	
Métodos	Estudio Piloto. Prospectivo, aleatorizado, realizado en 2007, en Indonesia. El objetivo fue comparar el efecto terapéutico de domperidona y cisaprida en infantes con reflujo gastroesofágico frecuente, monitoreando parámetros cardíacos. En cada ECG se midieron tres intervalos QTc y se promediaron. Las mediciones fueron realizadas por una sola persona cegada al tratamiento.
Participantes	Dos grupos de 10 participantes cada uno (uno con cisaprida y otro con domperidona) de ambos sexos. La mediana de la edad fue de 5 meses en el grupo de domperidona y de 6 meses en el de cisaprida. Todos diagnosticados con reflujo gastroesofágico sin ninguna otra afección.
Intervención	0,8 mg/Kg/día de domperidona oral en tres tomas, 15 minutos antes de las comidas durante 4 semanas. No se utilizó placebo. El primer ECG se realizó antes de comenzar el tratamiento y el segundo ECG entre 3 y 5 días una vez comenzado y una hora antes del medicamento.
Resultados	Todas las mediciones del intervalo QTc tuvieron rangos normales exceptuando un paciente del grupo con cisaprida (475 mseg), motivo por el cual se le suspendió el tratamiento.
Notas	El estudio del efecto terapéutico de los fármacos reveló una mayor rapidez en la disminución de la frecuencia de regurgitación en el grupo con cisaprida. No se observaron diferencias entre la eficacia de ambos medicamentos. No hubo contribución de medicamentos por parte de la industria.
Discusión	Debido al número limitado de pacientes incluidos, los datos no son concluyentes para recomendar domperidona como una "droga segura" sin riesgo de prolongación del intervalo QT.

**Tabla 1.** Características de los estudios seleccionados. Resultados (continuación)

Günlemez et al; 2010	
Métodos	Estudio Piloto, realizado en una Unidad de Neonatología desde enero del 2006 hasta agosto del 2008, en Turquía. Todos ECG fueron evaluados por un único cardiólogo cegado con respecto a los pacientes y la frecuencia de administración de domperidona. Se obtuvo un ECG de cada infante antes de comenzar el tratamiento y otro a los 3, 7 y 14 días. Fueron excluidos los pacientes con QTc inicial $\geq 450$ mseg, con historia familiar de QT prolongado o muerte súbita y condiciones conocidas asociadas al incremento de dicho intervalo.
Participantes	40 infantes prematuros con edad gestacional $\leq 33$ semanas.
Intervención	0,25 mg/Kg de domperidona oral cada 6 horas antes de las comidas. Se administró por vía oral o por medio de una sonda nasogástrica. A los 7 días la dosis se ajustó al nuevo peso.
Resultados	El intervalo QTc aumentó por encima de 450 mseg en dos pacientes en el día 7. Los intervalos QTc fueron 490 mseg y 460 mseg en niños de 26 y 30 semanas de edad gestacional. No se observaron trastornos del ritmo cardíaco. La prolongación del intervalo QTc regresó a 350 mseg y 380 mseg respectivamente, con la interrupción del tratamiento.
Notas	No está especificada la duración del tratamiento. Los autores declararon no tener conflicto de intereses.
Discusión	Las dosis administradas no afectaron estadísticamente el promedio del intervalo QTc calculado sobre todos los pacientes para cada instancia de evaluación del ECG. Sin embargo en dos casos el intervalo QTc superó el rango normal. Serán necesarios datos adicionales para dar asesoramiento óptimo con respecto a la seguridad de la terapia con domperidona en los infantes prematuros.

nacidos entre las semanas 24 y 33 de gestación, observando 2 casos en 40 (5%) con intervalo QTc superior al rango normal. Si este valor fuera realmente la incidencia en neonatos expuestos a domperidona oral, no extrañaría que en el estudio de Djeddi et al no se hubieran encontrado casos, dado el pequeño tamaño muestral del grupo A.

La asociación entre uso de domperidona oral en la población infantil y riesgo de eventos proarrítmicos no puede ser concluyente debido a la escasa cantidad de estudios realizados y a las limitaciones de los mismos antes mencionadas. Sin embargo, cabe destacar que tanto en los estudios piloto como en el reporte de caso la longitud del intervalo QTc regresó al rango normal con la interrupción del tratamiento farmacológico.

La principal ruta metabólica de domperidona es la que involucra a la isoforma CYP3A4 del citocromo P450<sup>22,23</sup>. Esta vía metabólica es utilizada por muchos fármacos, entre ellos cisaprida, que alargó el segmento QTc en uno de los diez infantes del estudio de Hegar et al incluido en este trabajo de revisión. Cabe señalar que la actividad de CYP3A4 presente en el hígado de un infante de un mes representa un 30% de la actividad del adulto, alcanzando los niveles de éste entre el año y los cuatro años de edad<sup>24</sup>.

Estudios en adultos probaron que la administración conjunta de domperidona y drogas que inhiben el CYP3A4 incrementa el riesgo de arritmia ventricular y muerte súbita cardíaca debido a una mayor biodisponibilidad del agente procinético<sup>25,26</sup>. Resultados similares se observaron con cisaprida, de la que se han reportado 341 casos de arritmia ventricular, incluyendo 80 muertes<sup>27</sup>.

Estudios in vitro han demostrado que domperidona, al igual que cisaprida, puede inhibir la corriente rectificadora retardada de potasio demorando la repolarización cardíaca, mecanismo que conduce a eventos proarrítmicos<sup>28,29</sup>.

Considerando los mecanismos farmacocinéticos y farmacodinámicos expuestos, los resultados de los estudios realizados en adultos y los analizados en la presente revisión, sería prudente reconsiderar la hipótesis de que domperidona es una alternativa más segura que cisaprida para el tratamiento de desórdenes gastrointestinales.

Se necesitan más estudios que involucren a infantes. Sería apropiado que los organismos reguladores de la calidad y seguridad de los medicamentos organicen estudios multicéntricos que evalúen el riesgo de prolongación del intervalo QTc en infantes que necesitan ser tratados con domperidona. Deberá coordinarse las dosis a utilizar, la vía de administración y los controles electrocardiográficos con la metodología correspondiente. Los informes de los estudios deberán incluir información precisa y completa acerca de la edad de los pacientes, sexo, peso, duración del tratamiento, criterios de inclusión y exclusión.

Se sugiere a los pediatras y profesionales de otras especialidades médicas, agotar todos los recursos terapéuticos no farmacológicos disponibles antes de utilizar domperidona en infantes con reflujo gastroesofágico. Si su administración no puede evitarse, se recomienda acompañarla con mediciones periódicas del intervalo QTc. Los casos de ocurrencia de eventos proarrítmicos asociados al uso de domperidona deberán informarse a la brevedad al sistema de farmacovigilancia.

**Tabla 2.** Resultados de los estudios realizados en neonatos con administración oral de domperidona

		Edad gestacional (semanas)		
		EG < 32	32 ≤ EG < 37	EG ≥ 37
Djeddi et al; 2008	n° infantes	11	7	13
	EG media ± DE (semanas)	28,3 ± 2,0	32,9 ± 1,1	40,1 ± 1,2
	peso promedio ± DE (gramos)	1174 ± 329	1694 ± 853	3222 ± 493
	al nacer al iniciar el tratamiento	1262 ± 399	2032 ± 733	3238 ± 388
	media edad al iniciar tto ± DE (días)	19,5 ± 10,8	28,3 ± 15,4	10,1 ± 6,4
	dosis promedio ± DE (mg/kg/día)	1,3 ± 0,7		
	Intervalo QTc /ΔQTc ± DE (mseg)	pre-tratamiento (QTc)		
		ΔQTc durante el tratamiento	entre los días 1 y 10	
		377,9 ± 7,4	398,0 ± 9,3	364,8 ± 6,8
		- 2,9 ± 20,4	26,0 ± 14,4	19,1 ± 23,7
	n° de pacientes con intervalo QTc prolongado	< 450	8	
		> 450	1 (ΔQTc = 45 mseg)	
Günlemez et al; 2010	n° infantes	40		
	EG media ± DE (semanas)	28,8 ± 2,4		
	peso promedio ± DE (gramos)	al nacer		
		al iniciar el tratamiento		
		1.109 ± 332		
		1.392 ± 390		
	media edad al iniciar tto ± DE (días)	31,7 ± 9,8		
	dosis promedio (mg/kg/día)	1,0 (cada 7 días se ajustó al nuevo peso)		
	Intervalo QTc ± DE (mseg)	pre-tratamiento		
		durante el tratamiento	día 3	370 ± 30
		día 7	370 ± 40	
		día 14	370 ± 30	
	n° de pacientes con intervalo QTc prolongado	< 450	0	
		> 450	2 (en día 7; ΔQTc > 45 mseg)	

EG: edad gestacional; DE: desvío estandar; tto: terapia con domperidona; QTc: intervalo QT corregido; ΔQTc: incremento del intervalo QTc

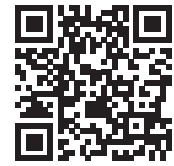
## Agradecimientos

Los autores de la presente revisión agradecen la desinteresada colaboración de la Dra. Nora Beatriz Quaglia. En calidad de Médica y Doctora en Ciencias Biomédicas brindó asesoramiento en temas específicos y realizó una minuciosa lectura del informe final devolviendo enriquecedores comentarios.

## Bibliografía

- Nelson SP, Chen EH, Syniar GM, Christoffel KK. Prevalence of symptoms of gastro-esophageal reflux during infancy: a pediatric practice-based survey. Pediatric Practice Research Group. Arch Pediatr Adolesc Med. 1997; 151(6): 569-72.
- Caffaratti M. Eficacia y seguridad de domperidona en el reflujo gastroesofágico en niños. Boletín Cime (Centro de información de medicamentos). Córdoba (Argentina). 2012; Vol 13 (2). [acceso 7 de agosto de 2014]. Disponible en: <http://cime.fcq.unc.edu.ar/boletin%20domperidona%2019-06-12.pdf>
- Sharkey K, Wallace J. Tratamiento de los trastornos de la motilidad intestinal y del flujo de agua; antieméticos; fármacos utilizados en las enfermedades biliares y pancreáticas. En: Goodman y Gillman. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. 12° Edición. México, D.F: Editorial Mc Graw Hill 2012. p 1323-1349.
- Rocha CM, Barbosa MM. QT interval prolongation associated with the oral use of domperidone in an infant. Pediatr Cardiol. 2005; 26(5): 720-3.
- Strauss SM, Sturkenboom MC, Bleumink GS, Dieleman JP, van der Lei J, de Graeff PA, et al. Non-cardiac QTc-prolonging drugs and risk of sudden cardiac death. Eur Heart J. 2005; 26(19): 2007-12.
- Deepak P, Ehrenpreis ED, Sadozai Y, Sifuentes H. Tu1470 Co-Prescription of Interacting Medications, Arrhythmias and Treatment With Domperidone. Gastroenterology 2012; 142 (5) suppl 1: S-841-2.
- Joss RA, Goldhirsch A, Brunner KW, Galeazzi RL. Sudden death in cancer patient on high-dose domperidone. Lancet 1982; 1(8279): 1019.
- Roussak JB, Carey P, Parry H. Cardiac arrest after treatment with intravenous domperidone. Br Med J. (Clin Res Ed) 1984; 289(6458): 1579.
- Bruera E, Villamayor R, Roca E, Barugel M, Tronge J, Chacon R. Q-T interval prolongation and ventricular fibrillation with i.v. domperidone. Cancer Treat Rep. 1986; 70(4): 545-6.

10. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Domperidona y riesgo cardíaco; 2 de diciembre de 2011. [acceso 4 de abril de 2014]. Disponible en: [http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2011/docs/NI-MUH\\_24-2011.pdf](http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2011/docs/NI-MUH_24-2011.pdf)
11. Health Canada. Government of Canada; 2012. Association of domperidone maleate with serious ventricular arrhythmias and sudden death. [acceso 27 de marzo 2014]. Disponible en: <http://www.healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2012/14118a-eng.php>
12. Department of Health and Ageing. Australian Government. Domperidone (Motilium)-serious ventricular arrhythmias and sudden cardiac death. Australian Prescriber. 2012; 35(6):199
13. European Medicines Agency; 2014. CMDh confirms recommendations on restricting use of domperidone-containing medicines. [acceso 29 de mayo de 2014]. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Referrals\\_document/Domperidone\\_31/Position\\_provided\\_by\\_CMDh/WC500165647.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Domperidone_31/Position_provided_by_CMDh/WC500165647.pdf)
14. Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA); 2012. Domperidone: small risk of serious ventricular arrhythmia and sudden cardiac death. [acceso 27 de marzo de 2014]. Disponible en: <http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/DrugSafetyUpdate/CON152725>
15. Medicines Control Council. Interaction between ketoconazole and domperidone and the risk of QT prolongation - important safety information. S Afr Med J 2006; 96(7): 596.
16. Food and Drug Administration. U.S. Protecting and Promoting your health; 2009. FDA Talk Paper: FDA Warns Against Women Using Unapproved Drug, Domperidone, to Increase Milk Production. [acceso 8 de abril de 2014]. Disponible en: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/InformationbyDrugClass/ucm173886.htm>
17. Confederación Médica de la República Argentina. Medicamentos que afectan el Sistema Gastrointestinal. En: Formulario Terapéutico Nacional. Buenos Aires, Argentina: Editorial COMRA, 11ava edic. 2010. p. 247-72.
18. Comisión de Medicamentos Fundación CONAMED. Aparato Digestivo. En: Formulario Terapéutico Conamed. Buenos Aires, Argentina: Editorial Biotecnológica S.R.L, 6ta edic. 2011. p. 691-718.
19. Hegar B, Alatas S, Advani N, Firmansyah A, Vandenplas Y. Domperidone versus cisapride in the treatment of infant regurgitation and increased acid gastro-oesophageal reflux: a pilot study. Acta Pædiatr. 2009 ; 98(4):750-5.
20. Djeddi D, Kongolo G, Lefaix C, Mounard J, Léké A. Effect of Domperidone on QT Interval in Neonates. J Pediatr. 2008; 153(5): 663-6.
21. Gunlemez A, Babaoglu A, Arisoy AE, Türker G, Gökalp AS. Effect of domperidone on the QTc interval in premature infants. J Perinatol. 2010; 30(1): 50-3.
22. Meuldermans W, Hurkmans R, Swysen E, Hendrickx J, Michiels M, Lauwers W, Heykants J. et al. On the pharmacokinetics of domperidone in animals and man III. Comparative study on the excretion and metabolism of domperidone in rats, dogs and man. Eur J Drug Metab Pharmacokinet. 1981; 6(1): 49-60.
23. Ward BA, Morocho A, Kandil A, Galinsky RE, Flockhart DA, Desta Z. Characterization of human cytochrome P450 enzymes catalyzing domperidone N-dealkylation and hydroxylation in vitro. Br J Clin Pharmacol. 2004;58(3):277-87.
24. Flores AA, Rodríguez GT, Valles RR, Ramírez ES. Utilización de cisaprida y su relación con arritmia cardíaca. Estado actual en la literatura médica. An Med Asoc Med Hosp ABC 2001; 46 (4): 183-92. [acceso 24 de Julio de 2014]. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/abc/bc-2001/bc014f.pdf>
25. Boyce MJ, Baisley KJ, Warrington SJ. Pharmacokinetic interaction between domperidone and ketoconazole leads to QT prolongation in healthy volunteers: a randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study. Brit J Clin Pharmacol. 2012; 73 (3): 411-21.
26. De Bruin ML, Langendijk PN, Koopmans RP, Wilde AA, Leufkens HG, Hoes AW. In-hospital cardiac arrest is associated with use of non-antiarrhythmic QTc-prolonging drugs. Brit J Clin Pharmacol. 2006; 63 (2): 216-23.
27. Michalets EL, Williams CR. Drug interactions with cisapride: clinical implications. Clin Pharmacokinet. 2000; 39(1): 49-75.
28. Drolet B, Rousseau G, Daleau P, Cardinal R, Turgeon J. Domperidone should not be considered a non-risk alternative to cisapride in the treatment of gastrointestinal motility disorders. Circulation 2000; 102(16):1883-5.
29. Hondeghem LM. Low safety index of domperidone: mechanism for increased odds ratio for sudden cardiac death. Acta Cardiol. 2011; 66(4): 421-5.



## Grave prolongación del intervalo QT por venlafaxina

### *Serious QT interval prolongation associated with venlafaxine administration*

#### Introducción

La prolongación del intervalo QT del electrocardiograma (ECG) puede predisponer a la aparición de una taquicardia ventricular grave conocida con el nombre de *Torsades de pointes*, que puede llegar a ser mortal.

Son varias las causas que pueden originar este cuadro clínico, siendo los fármacos una de ellas. Antiarrítmicos, antipsicóticos, antibióticos o antidepresivos son algunos de los grupos farmacológicos involucrados en su aparición.

La venlafaxina es un antidepresivo que actúa inhibiendo selectivamente la recaptación de serotonina, noradrenalina y débilmente la de dopamina. En la práctica clínica está indicada en el tratamiento de episodios depresivos mayores y en la prevención de recurrencia de nuevos episodios. Entre los efectos adversos cardiovasculares asociados a su uso se han descrito: hipertensión, vasodilatación, hipotensión postural, síncope o taquicardia, y con una frecuencia desconocida, prolongación del intervalo QT, fibrilación ventricular y taquicardia ventricular (incluyendo *torsade de pointes*) (1).

Describimos el caso de un paciente joven, sin antecedentes cardiovasculares, que desarrolló una taquicardia sinusal grave con prolongación del intervalo QT con dosis máxima de venlafaxina.

#### Caso clínico

Paciente de 38 años, sin antecedentes de interés, diagnosticado de síndrome depresivo y en tratamiento con venlafaxina (75 mg- 150 mg - 150 mg v.o.) y alprazolam (1-2 mg v.o. /8 h). Acude al médico de Atención Primaria tras un episodio de dolor torácico opresivo, no irradiado y sin cortejo vegetativo, que oscila de intensidad durante el día pero que no cede a pesar del reposo. Se le realiza electrocardiograma (ECG) en el que se aprecia taquicardia sinusal en torno a 120 lpm con alteraciones en la repolarización.

Trasladado al hospital es ingresado en la Unidad de Cuidados Intensivos, donde un nuevo ECG confirma taquicardia sinusal persistente con alteraciones muy difusas en la repolarización,

así como ondas T negativas en la cara anterior y una prolongación del espacio QT en torno a 500 ms (Fig. 1). Se diagnostica como un Síndrome Coronario Agudo y se inicia tratamiento convencional con doble antiagregación (ácido acetilsalicílico 100 mg v.o./24 h y clopidogrel 75 mg v.o. /24 h), anticoagulación (enoxaparina 80 mg s.c./24 h) e infusión intravenosa de nitroglicerina a 10 ml/hora. Al continuar con taquicardia sinusal se inicia tratamiento con dosis bajas de betabloqueantes (atenolol 25 mg v.o./12 h).

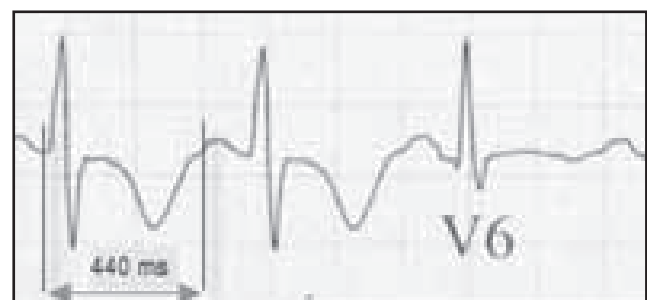
La ausencia de alteraciones de marcadores cardíacos fue motivo de un nuevo ECG que indicó alteraciones regionales en la contractilidad. La realización de un estudio angiográfico coronario mostró un ventrículo izquierdo normal con una fracción de eyección del 65% y un análisis segmentario normal, mostrando unas arterias coronarias epicárdicas sin estenosis angiográficas significativas, descartando la existencia de enfermedad coronaria activa.

Ante la sospecha de que los efectos cardiovasculares puedan ser producidos por la venlafaxina, se retira el fármaco y se instaura tratamiento con sertralina 50 mg v.o./ día, disminuyendo la dosis de nitroglicerina a 5 ml/h hasta su posterior suspensión. El paciente progresó adecuadamente y continuó en tratamiento con sertralina y atenolol, acortándose el intervalo QT y manteniendo unas frecuencias cardíacas de alrededor de 80 lpm, con evolución del ECG hacia la normalización de la repolarización.

#### Discusión

El intervalo QT es la porción del trazado del ECG comprendido entre el inicio del complejo QRS y el final de la onda T, representando el momento de la despolarización y repolarización ventricular.

El síndrome de QT largo (SQTL) es un trastorno del sistema de conducción cardíaco que afecta principalmente a la repolarización ventricular. La alteración de los canales de



**Figura 1.** Prolongación del intervalo QT en el ECG del paciente. Valores: 99 LPM QT=440 ms QTc=570 ms



sodio, potasio o calcio (por salida inadecuada de potasio o entrada excesiva de sodio), produce, a nivel cardíaco, una sobrecarga de iones cargados positivamente durante la repolarización ventricular lo que conlleva una prolongación del intervalo QT, aumentando el riesgo de desarrollar arritmias ventriculares malignas (*torsade de pointes*) y muerte súbita (2).

El SQTL puede ser de origen congénito o adquirido. El SQTL congénito se debe a mutaciones en los genes que codifican los canales iónicos cardíacos para el sodio, calcio o potasio, existiendo distintos tipos de SQTL en función del cromosoma y canal iónico afectado.

El SQTL adquirido puede ser debido a patologías cardíacas (insuficiencia cardíaca, cardiopatía isquémica, bradicardia), alteraciones hidroelectrolíticas (hipomagnesemia, hipokalemia), endocrinas, nutricionales o por medicamentos (3).

Entre los grupos de medicamentos más relacionados con este efecto se encuentran los antiarrítmicos clase IA (quinidina, procainamida, disopiramida) y clase III (amiodarona, sotalol, dofetilida), antihistamínicos no sedantes (terfenadina, astemizol), antiinfecciosos (macrólidos, quinolonas), antipsicóticos (tioridazina, olanzapina, droperidol), procinéticos (domperidona, cisaprida) y antidepresivos. La mayoría de ellos actúan por bloqueo del canal de potasio (*Ik<sub>r</sub>*) (3-5).

La venlafaxina, a diferencia de otros fármacos que desarrollan SQTL, ejerce un bloqueo concentración dependiente sobre los canales rápidos de sodio, principal canal iónico implicado en la despolarización, como se observó en un estudio realizado en células cardíacas de cobaya (6).

La relación de causalidad entre la reacción y la administración del fármaco se consideró como probable tras aplicar el algoritmo de Karl-Lasagna y fue notificada al Centro Regional de Farmacovigilancia.

Para conocer la frecuencia de aparición de este efecto adverso por venlafaxina, se solicitó al Centro Regional de Farmacovigilancia la realización de una consulta en la base nacional de sospecha de reacciones adversas (FEDRA). Realizada ésta con los criterios de "electrocardiografía", "arritmias ventriculares", "parada cardíaca" y "alargamiento QT" se encontraron cuatro casos de alteraciones

cardíacas (tres de ellos por sobredosis e intento de suicidio), pero ningún caso descrito de *torsade de pointes*.

La probable relación de causalidad entre prolongación del intervalo QT y venlafaxina no exime de su utilización. Sin embargo, deberían considerarse la relación beneficio-riesgo, no superar las dosis recomendadas, valorar la medicación concomitante a fin de evitar interacciones y mantener una supervisión adecuada del paciente durante el tratamiento, aunque en casos como el que describimos no se encuentran factores que puedan hacer sospechar de una alteración cardíaca por el uso de venlafaxina.

## Bibliografía

1. Agemed: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. CIMA (centro de información de medicamentos). Ficha técnica venlafaxina [Internet]. España: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; Disponible en: [www.agemed.es](http://www.agemed.es)
2. Al-Khatib SM et al. What clinicians should know about the QT interval. *JAMA* 2003, 289(16): 2120-7. Goldberger AL. Electrocardiografía. En: Braunwald, Fauci, Kasper, Hauser, Longo, Jameson. Harrison principios de medicina interna. Vol 1. 15ª edición. Madrid: Mc Graw Hill-Interamericana de España, S.A.U; 2002. p 1487- 1498.
3. Viskin S. Long QT syndromes and torsade de pointes. *Lancet*. 1999; 354(9190): 1625-33.
4. Gupta A, Lawrence AT, Krishnan K, Kavinsky CJ, Trohman RG. Current concepts in the mechanisms and management of drug-induced QT prolongation and torsade de pointes. *Am Heart J*. 2007 Jun; 153(6):891-9.
5. Medeiros-Domingo A, Iturralde-Torres P, Ackerman MJ. Clínica y genética en el síndrome de QT largo. *Rev Esp Cardiol*. 2007 Jul; 60(7):739-52.
6. Khalifa M, Daleau P, Turgeon AJ. Mechanism of sodium channel block by venlafaxina in guinea pig ventricular myocytes. *Pharmacol Exp Ther* 1999 Oct; 291 (1):280-4.

Noelia Rubio Álvaro, Pilar Tejedor Prado,  
Francisco José Hidalgo Correas y Benito García Díaz

Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Severo Ochoa.  
Leganés. Madrid. España.

\* Autor para correspondencia.  
Correo electrónico: [noerual@hotmail.com](mailto:noerual@hotmail.com) (Noelia Rubio Álvaro).

Recibido el 24 de abril de 2014; aceptado el 25 de junio de 2014.  
DOI: 10.7399/FH.2014.38.5.7537

## Uso de anakinra en un caso de fiebre mediterránea familiar



### *Anakinra in a case of fever familial Mediterranean*

#### Sr. Director:

La fiebre mediterránea familiar (FMF) pertenece al grupo de las fiebres periódicas hereditarias, que se ca-

racterizan por presentar episodios febriles recurrentes y autolimitados con poliserositis, sinovitis y manifestaciones cutáneas<sup>1</sup>.

Es una enfermedad hereditaria transmitida de forma autosómica recesiva y que afecta principalmente a descendientes de poblaciones mediterráneas, como armenios, judíos sefardíes, turcos y árabes<sup>1,2</sup>.

Es causada por mutaciones en el gen MEFV situado en el locus 16p13. Se han identificado hasta la fecha más de 150 mutaciones del gen, siendo las más frecuentes M694V, V726A y E148Q<sup>3</sup>. Este gen codifica una proteína de 781 aminoácidos, denominada pirina, la cual tiene un papel clave en el control de la inflamación a través

de su relación con otras proteínas que conforman el inflammasoma<sup>3</sup>.

El inflammasoma es un complejo multimolecular que una vez activado desencadena una serie de reacciones enzimáticas que llevan a la activación de la caspasa 1 y la consiguiente activación de la IL-1 $\beta$ . La pirina tendría una acción inhibitoria de la actividad del inflammasoma, y las mutaciones en la FMF llevarían a una pérdida de función de la pirina (herencia autosómica recesiva)<sup>2,3</sup>.

La mayoría de los pacientes (90%) tiene el primer síntoma de la enfermedad en la infancia (primera década de la vida), aunque en general las crisis son interpretadas como infecciosas y conducen al retraso en el diagnóstico<sup>4</sup> y desarrollan cuadros de comienzo brusco, ocasionalmente precedidos por pródromos tales como cefaleas o inquietud. Se caracterizan por fiebre alta (39 a 40°), dolor abdominal peritoneal y dolor torácico pleurítico. También pueden existir artralgias o artritis, rash erisipeloides, pericarditis, escroto agudo, aftas orales, mialgias y muy raramente meningitis aséptica<sup>1,2,3</sup>.

El tratamiento indicado en la FMF es la colchicina a dosis de 0,6-1,8 mg/día, que además de disminuir la frecuencia y la intensidad de la crisis, puede prevenir la aparición de amiloidosis y estabilizar el filtrado glomerular en pacientes con proteinuria moderada<sup>5</sup>.

## Descripción del caso

Mujer de 34 años de edad, española, con antecedentes patológicos de hipotiroidismo primario tipo Graves Basedow y en seguimiento por el Servicio de Reumatología de nuestro hospital por presentar cuadro de dolores articulares de ritmo inflamatorio. Inicialmente diagnosticada de espondiloartropatía inflamatoria y Síndrome S.A.P.H.O. (sinovitis, acné, pustulosis, hiperostosis y osteítis) que tras ser tratada con diferentes tratamientos iniciales (AINE y sulfasalazina), persiste en actividad inflamatoria articular con brotes de inflamación sinovial espontáneos.

Se decide comenzar en febrero de 2007 con fármacos biológicos (FB) indicados en el tratamiento de la espondiloartropatía axial: infliximab, adalimumab, etanercept y golimumab. Además acude a la Unidad del Dolor por mal control del dolor, donde deciden realizar técnica de bloqueo epidural caudal con betametasona y fentanilo.

Tras fracaso de cada uno de los FB, pautados en un período de 5 años, bien por inefectividad o por efectos secundarios, y ante varios ingresos por fiebre de origen desconocido y de varias semanas de duración asociada a dolor poliarticular y lesiones cutáneas inflamatorias, aún siendo tratada con analgésicos y antibioticoterapia, se decide solicitar, en febrero de 2013, estudio genético para confirmar el diagnóstico de FMF, resultando heterocigótico para la mutación E148Q del gen MEFV asociado a la FMF.

Ante esto, se decide pautar colchicina en dosis de 1 mg/día en forma continua con el fin de evitar progresión a amiloidosis secundaria. Además se decide solicitar anakinra

como medicamento fuera de indicación a una dosis de 100 mg subcutáneo (sc) al día durante una semana y posterior administración cada 48 horas de forma mantenida.

En mayo de 2013, tras autorización del uso de anakinra, comienza tratamiento con mejoría clínica durante las dos primeras semanas, observándose la remisión de todos los síntomas de la enfermedad, reflejado en la normalización de sus parámetros analíticos de actividad biológica (PCR, VSG, hemoglobina y % de neutrófilos). Aún así, desde el inicio del tratamiento con anakinra la paciente presenta a diario pápulas eritematosas aisladas y pruriginosas que afectan a cualquier zona del tegumento y ceden con corticoides. Al suspender anakinra, estas lesiones remitieron y reaparecieron al reintroducirla. Tras valoración por el Servicio de Alergología, se decide suspender el tratamiento por intolerancia al mismo.

## Comentarios

El tratamiento farmacológico de la FMF se explica por el papel primordial que en esta enfermedad tiene la pirina, proteína codificada por el gen MEFV, cuya función se relaciona con la regulación de la respuesta inflamatoria, desactivando la respuesta inmunitaria. En condiciones normales la pirina interactúa con una proteína pivote (ASC, proteína asociada a apoptosis) impidiendo el procesamiento de IL-1 $\beta$ . En la FMF, la pirina anormal no se acopla a la ASC e induce una respuesta inflamatoria mediada por citocinas, como la IL-1, entre otras<sup>2,3</sup>.

El tratamiento indicado en la FMF es la colchicina a dosis de 0,6-1,8 mg/día, que disminuye la frecuencia y la intensidad de la crisis y puede prevenir la aparición de amiloidosis<sup>5</sup>. En el caso de nuestra paciente, la colchicina fue asociada a anakinra por la persistencia y mal control de los síntomas de la enfermedad.

Anakinra es un fármaco que neutraliza la actividad biológica de la interleucina-1 $\alpha$  (IL-1 $\alpha$ ) e interleucina-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) al inhibir por mecanismos competitivos su unión al receptor de tipo I de la interleucina (IL-1RI)<sup>6</sup>. La interleucina-1 (IL-1) es una citosina pro-inflamatoria clave, que interviene en la inflamación sinovial y que se encuentra en el plasma y líquido sinovial de los pacientes con artritis reumatoide<sup>6</sup>. Sus usos aprobados en España son el tratamiento de los signos y síntomas de la artritis reumatoide, en combinación con metotrexato, en aquellos pacientes que no han respondido bien a la administración de metotrexato solo.

El tratamiento con anakinra en pacientes con FMF se tolera bien en la mayoría de los pacientes y ha demostrado ser una opción terapéutica útil, eficaz y segura<sup>7,8,9</sup>, siendo el efecto adverso más frecuente las reacciones en el punto de inyección.

En el caso de nuestra paciente se solicitó su uso para el tratamiento de la FMF, como fármaco fuera de indicación, resultando ser un fármaco eficaz para el tratamiento de esta patología aunque no pudiera finalizarse debido a la aparición de efectos secundarios.

## Bibliografía

1. Perelló Carbonell R, Smithson Amat A, Supervía Caparrós A, Arenillas Rocha L, Torrente Segarra V, Skaf Peters E. Fiebre y dolor abdominal. Un caso de fiebre mediterránea familiar. *An Med Interna*. 2004; 21: 590-2.
2. Nicolás Sánchez J, Aróstegui Gorospe JJ, Encinas Piñol A, Sarrat-Nuevo RM. Fiebre Mediterránea Familiar. *Med Clin (Barc)*. 2010; 134: 660-3.
3. Centola M, Aksentijevich I, Kastner DL. The hereditary periodic fever syndromes: Molecular analysis of a new family of inflammatory diseases. *Hum Mol Genet*. 1998; 7: 1581-8.
4. Kondi A, Hentgen V, Piram M, Letierce A, Guillaume-Czitrom S, Koné-Paut I. Validation of the new paediatric criteria for the diagnosis of Familial Mediterranean Fever: data from a mixed population of 100 children from the French reference centre for auto-inflammatory disorders. *Rheumatology (Oxford)* 2010; 49: 2200-3.
5. Buades Reinés J, Aguirre Erraste C. Fiebre Mediterránea Familiar. *Med Clin (Barc)*. 2001; 117: 142-6.
6. Fichas técnicas de Medicamentos. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Disponible en [www.agemed.es](http://www.agemed.es)
7. Kuijk LM, Govers AM, Frenkel J, Hofhuis WJ. Effective treatment of colchicine resistant familial Mediterranean fever patient with Anakinra. *Ann Rheum Dis*. 2007; 66: 1545-6.
8. Belkhir R, Moulouguet-Doleris L, Hachulla E, Prinseau J, Baglin A, Hanslik T. Treatment of familial Mediterranean fever with anakinra. *Ann Intern Med*. 2007 ; 146 : 825-6.
9. Fernandez García MI, Albornoz López R, Cuevas Asensio I. Anakinra en la fiebre mediterránea familiar. *Med Clin (Barc)*. 2009; 132: 237-40.

Elena Ferris Villanueva, María García Coronel y Rocío Guerrero Bautista

*Hospital General Universitario Santa Lucía. Cartagena. Murcia. España.*

\* Autor para correspondencia.  
Correo electrónico: [elefevi@msn.com](mailto:elefevi@msn.com) (Elena Ferris Villanueva).

Recibido el 29 de abril de 2014; aceptado el 9 de septiembre de 2014.  
DOI: [10.7399/FH.2014.38.5.7555](https://doi.org/10.7399/FH.2014.38.5.7555)

## Efectividad y seguridad de tocilizumab en una paciente con orbitopatía de graves



### *Effectiveness and safety of tocilizumab in corticoid refractory Graves' Orbitopathy*

#### Introducción

La orbitopatía de Graves (OG) es la manifestación extra-tiroidea más frecuente en la enfermedad autoinmune del tiroides, aunque puede ocurrir en pacientes eutiroides, hipotiroideos y en la tiroiditis de Hashimoto <sup>1</sup>. El 50% de los pacientes con enfermedad de Graves presenta OG, pero sólo es clínicamente relevante en el 20 – 30% de los afectados. Las manifestaciones clínicas más comunes de la OG son la retracción del párpado superior, edema, eritema de la conjuntiva y de los tejidos periorbitarios y proptosis. Las formas graves de OG aparecen en el 5% de los pacientes, presentando dolor intenso e inflamación ocular, riesgo de ulceración corneal o neuropatía óptica compresiva poniendo en peligro la vista <sup>2</sup>, siendo más común en pacientes de mayor edad, diabéticos, hombres y aquellos asociados al hábito tabáquico, relacionándose este último factor de riesgo con formas más agresivas de la enfermedad, con menor respuesta al tratamiento y mayor tiempo de duración <sup>3</sup>.

La etiología exacta de la OG es desconocida, aunque el papel de los linfocitos T y B está bien establecido. Las células B autorreactivas reconocen un autoantígeno, el receptor de la TSH presente en la órbita y en las células

foliculares tiroideas, secretando citocinas (como la Interleucina-6) que estimulan los fibroblastos produciendo glicosaminoglicano, que atrae líquido provocando edema muscular y periorbital<sup>4</sup>, causando exoftalmos.

El tratamiento específico de la OG depende del grado de actividad (Tabla 1) y de la gravedad de la enfermedad. La OG severa que compromete la visión requiere una intervención urgente, cirugía o glucocorticoides intravenosos. Para la OG moderada – severa, los glucocorticoides están indicados en caso de enfermedad activa, y cirugía en el caso de enfermedad inactiva. La OG leve sólo requiere medidas locales. El tratamiento con glucocorticoides sistémicos reduce significativamente la diplopía, el dolor ocular y el exoftalmos<sup>5</sup>, logrando un control rápido de la fase inflamatoria, pero existe la probabilidad del 20 – 25% de pacientes no respondedores, y los efectos secundarios sistémicos se asocian con tratamientos de larga duración<sup>4</sup>.

Otras terapias inmunosupresoras se han utilizado para controlar la fase inflamatoria autoinmune y el curso natural de la OG. Ciclosporina no ha demostrado ser efectivo; Ocreótido, un análogo de somatostatina, no parece mejorar la actividad de la enfermedad o la gravedad; Rituximab, un anticuerpo monoclonal anti-CD20 de células B, ha demostrado ser tan eficaz como los glucocorticoides pero con efectos adversos asociados a la profunda inmunosupresión que provoca<sup>6</sup>.

Tocilizumab es un anticuerpo monoclonal recombinante humanizado anti-receptor de la IL-6, una citoquina pro-inflamatoria, aprobado por la EMA y FDA para el tratamiento de la artritis reumatoide activa. Su unión específica a estos receptores bloqueando su acción<sup>7</sup> es la razón fundamental para probar la efectividad de este fármaco en pacientes diagnosticados de OG en fase activa, moderada – grave que amenaza la visión, resistentes a la terapia habitual con corticoides intravenosos o pacientes diabéticos que generalmente responden mal a todas las terapias.

**Tabla 1.** Puntuación de Actividad Clínica (CAS) en orbitopatía de Graves

ACTIVIDAD CLÍNICA CAS
Dolor retrobulbar espontáneo
Dolor con los movimientos oculares
Enrojecimiento de los párpados
Enrojecimiento de la conjuntiva
Inflamación de los párpados
Inflamación de la carúncula y/o de los pliegues
Edema conjuntival

Una puntuación de actividad de 3 o más sobre 7, indica que la enfermedad está activa.  
Fuente: Bartalena L and Tanda ML.

## Descripción del caso

Presentamos el caso de una paciente con 60 años de edad, fumadora, diagnosticada de hipotiroidismo posablación tiroidea con yodo radiactivo y OG severa con neuropatía óptica bilateral, clasificándose según los criterios de Actividad Clínica (CAS) con una puntuación de 5 sobre 7: pseudofaquia en ambos ojos, punctata inferior OD, edema palpebral, hiperemia y quemosis conjuntival e hiperemia y edema de carúncula. También se midió la Agudeza Visual (AV), a pesar de no estar incluido en los criterios CAS para evaluar la capacidad del sistema visual, obteniendo una AV de 0.4 en Ojo Derecho (OD) y AV de 0.5 en Ojo Izquierdo (OI). La AV normal es igual a 1. Comenzó con los síntomas oculares 1 año antes del diagnóstico.

El objetivo del tratamiento fue restablecer el eutirodismo, dejar el hábito tabáquico y controlar la enfermedad mediante la administración de corticoides a dosis altas vía intravenosa intermitente (6 dosis de metilprednisolona 500 mg/semana, seguido de otras 6 dosis de metilprednisolona 250 mg/semana). A pesar de ello, se obtuvo escasa respuesta, por lo que fue necesario realizar descompresión orbitaria bilateral debido al empeoramiento de la AV.

Sin embargo, la orbitopatía continuó progresando hasta alcanzar una AV de cuenta dedos en OD y AV menor a 0.05 en OI, siendo necesario realizar una segunda descompresión orbitaria.

Al haber agotado todas las posibilidades terapéuticas, se solicitó a la Comisión de Farmacia y Terapéutica de nuestro hospital la autorización para el uso de Tocilizumab "off-label" en esta paciente. Después de obtener la autorización y el consentimiento informado correspondiente, se inició tratamiento con Tocilizumab intravenoso a dosis de 8 mg/Kg de peso corporal, una vez cada 4 semanas, administrándose un total de 5 dosis.

Tras 2 semanas desde el inicio del tratamiento, la paciente comenzó a mostrar una mejora en los signos y síntomas de la patología, tanto subjetivos como objetivos, siendo la AV en el OI en este momento igual a

0.05. A las 9 semanas continuó la mejoría, mostrando una AV en el OI igual a 0.1, casi sin signos de edema y eritema conjuntival y palpebral. A las 18 semanas la AV en el OI fue igual a 0.6 y tras 20 semanas de tratamiento la AV en el OI alcanzó el valor de 1 (AV normal). En el OD no pudo cuantificarse la mejoría en ese momento debido al estrabismo presente tras las descompresiones realizadas, quedando pendiente de intervención quirúrgica para solventar dicha patología.

Tras 5 sesiones con Tocilizumab, la paciente se encuentra sin actividad inflamatoria y con una AV de 0,1 en OD y AV de 1 en OI sin presentar efectos adversos, con una puntuación CAS de 0 sobre 7.

## Comentario

La orbitopatía de Graves grave y refractaria a tratamientos convencionales como corticoides y descompresiones orbitarias no tiene actualmente más alternativas de tratamiento. Tocilizumab es un fármaco anti IL-6 que se encuentra en investigación en un ensayo clínico fase III para comprobar eficacia y seguridad. En nuestra paciente, sin posibilidad de ser incluida en el estudio, el uso fuera de indicación aprobado con tocilizumab, tras cinco dosis consiguió una respuesta buena, con una importante mejoría clínica y subjetiva. No se encontró actividad inflamatoria. Después de la primera dosis, se encontró una mejora subjetiva, después de tres dosis hubo una mejora en los signos y síntomas de la enfermedad, siendo la AV la última variable en presentar mejoría.

En nuestra experiencia, el uso de Tocilizumab ha sido sorprendente en cuanto a la rapidez y magnitud de la mejoría de los signos y síntomas de actividad de la OG resistente a terapias previas, con un buen perfil de seguridad, siendo bien tolerado. Los hallazgos obtenidos en nuestra paciente guardan similitud con los resultados recientemente publicados del primer ensayo clínico llevado a cabo para estudiar la eficacia y seguridad de tocilizumab en esta patología, constituyendo una gran alternativa en pacientes graves y refractarios.

## Bibliografía

1. Bartalena L, Tanda ML. Clinical practice. Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med*. 2009; 360:994--1001.
2. Bahn RS. Graves' Ophthalmopathy. *N Engl J Med* 2010; 362:726-38.
3. Pérez Moreiras JV, Coloma Bockos JE, Prada Sánchez MC. Orbitopatía tiroidea (fisiopatología, diagnóstico y tratamiento). *Arch Soc Esp Oftalmol* [revista en Internet]. 2003 Ago; 78(8): 407-431. Disponible en: <http://scielo.isciii.es>
4. Pérez-Moreiras JV, Ph.D, Álvarez-López A, Cardiel-Gómez E. Treatment of Active Corticosteroid-Resistant Graves' Orbitopathy. *Ophthalm Plast Reconstr Surg* 2014; 30:162-167.
5. Alhambra-Expósito MR, Gálvez- Moreno MA, Moreno-Moreno P, Prior-Sánchez I, Muñoz-Jiménez C, Benito-López P. Evaluación de la efectividad del tratamiento con glucocorticoides intravenosos en la oftalmopatía de Graves. *Endocrinol Nutr*. 2013; 60:10--4.
6. Terry F Davies et al. Treatment of Graves' orbitopathy (ophthalmopathy). UpToDate 2014 [acceso 21 de abril 2014]. Disponible en <http://www.uptodate.com/>.
7. Rose-John S, Waetzig GH, Scheller J, Grötzinger J, Seeger D. The IL-6/sIL-6R complex as a novel target for therapeutic approaches. *Expert Opin Ther Targets* 2007;11:613-24.

Lourdes Gómez Rodríguez, Manuel Jesús Cárdenas Aranzana y Carmen Avilés Mora

*Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba. España.*

\* Autor para correspondencia.  
Correo electrónico: [lou\\_hst15@hotmail.com](mailto:lou_hst15@hotmail.com)  
(Lourdes Gómez Rodríguez).

Recibido el 5 de mayo de 2014; aceptado el 25 de junio de 2014.  
DOI: 10.7399/FH.2014.38.5.7574