



# Farmacia HOSPITALARIA

Órgano oficial de expresión científica de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria

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

## Editorial

**659** **Presente y futuro de la farmacia hospitalaria en Latinoamérica**

*Marcela Noemi Rousseau*

## Originales

**660** **Implantación de Consultas Externas Monográficas de Atención Farmacéutica en un Servicio de Farmacia Hospitalaria**

*Luis Margusino-Framiñán, Purificación Cid-Silva, Cristina Martínez-Roca, Marta García-Queiruga, Elena Fernández-Gabriel, María Mateos-Salvador, María Teresa Rabuñal-Álvarez, María Isaura Pedreira-Vázquez, Isabel Martín-Herranz*

**667** **Factores predictivos de hiperglucemia en adultos hospitalizados con nutrición parenteral total**

*Teresa García Martínez, Belén Montañes Pauls, Ana María Vicedo Cabrera, Carla Liñana Granell, Raul Ferrando Piqueres*

**674** **Análisis modal de fallos y efectos de la utilización de jeringas orales para administrar medicamentos líquidos**

*Jesús María Aranz-Andrés, Teresa Bermejo-Vicedo, Isabel Muñoz-Ojeda, Eva Delgado-Silveira, Sonia Chamorro-Rubio, Ángeles Fernández-Puentes, Marta García-Collía, Eva María Guerra-Alía*

**678** **Hidrogel oftálmico de cisteamina para el tratamiento de la cistinosis ocular**

*Anxo Fernández-Ferreiro, Andrea Luaces-Rodríguez, Victoria Díaz-Tomé, María Gil-Martínez, María Teresa Rodríguez Ares, Rosario Touriño Peralba, José Blanco-Méndez, Miguel González-Barcia, Francisco Javier Otero-Espinar, María Jesús Lamas*

## Artículo especial

**688** **Propuesta para la creación de una Estrategia Nacional sobre Medicina de Precisión en Cáncer: posicionamiento de la SEOM, SEAP y SEFH**

*Pilar Garrido, Azucena Aldaz, Miguel Ángel Calleja, Enrique de Álava, María Jesús Lamas, Miguel Martín, Xavier Matías-Guiu, José Palacios, Ruth Vera*

## Caso clínico

**692** **Coriocarcinoma: a propósito de un caso**

*Celia Aparicio-Rubio, Eva Hernández-Lorente, Corina Escoin-Pérez*

## Cartas al director

**694** **Bleomicina, cuando los miligramos no hacen referencia al peso**

*Álvaro Fernández-Ferreiro, Miguel Al Kassam-Martínez*

**696** **Controversias sobre el mecanismo del levonorgestrel postcoital: pruebas a partir de la disminución de embarazos**

*Emilio J. Alegre-del Rey, Silvia Fénix-Caballero, Jorge Díaz-Navarro*

**698** **Desprescripción: guiando su definición**

*Aiñana Rodríguez-Pérez, Bernardo Santos-Ramos, Eva Rocío Alfaro-Lara*

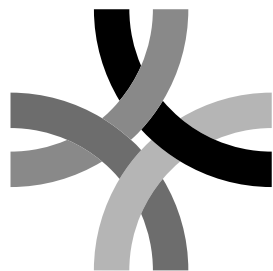
## Fe de errores

**700** **«Polifarmacia e interacciones farmacológicas potenciales en una población envejecida con infección por el VIH»**

*Carla Bastida, Ana Grau, Mónica Márquez, Montse Tuset, Elisa De Lazzari, Esteban Martínez, Josep María Gatell*

## Índice Anual

**701** **Índice Anual**



# Farmacia HOSPITALARIA

Órgano oficial de expresión científica de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria

FUNDADA EN 1977 POR LA JUNTA DIRECTIVA DE LA S.E.F.H.



## Directora

Dra. Teresa Bermejo Vicedo  
Hospital Ramon y Cajal. Madrid  
teresa.bermejo@salud.madrid.org

## Subdirectora

Dra. María Queralt Gorgas-Torner  
Hospital Vall d'Hebron. Barcelona  
mgorgas@vhebron.net

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

Dña. Ana Lozano Blázquez

Farmacia Hospitalaria es una revista bimestral (6 números al año), dirigida a los profesionales especialistas en farmacia hospitalaria. Desde 1977 es el órgano de expresión científica de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) y publica artículos que tengan relación con algún aspecto de la farmacoterapia o del desarrollo profesional de la especialidad a la que la representa y que le sean remitidos en idioma español o inglés.

Farmacia Hospitalaria está indizada en:

- Bases de datos bibliográficas: CINHALL, EMBASE Excerpta Medica, Índice Bibliográfico Español en Ciencias de la Salud (IBECS), Índice Español de Ciencia Y Tecnología (ICyT), Índice Médico Español (IME), International Pharmaceutical Abstracts (IPA), MEDLINE, REDIB (Red Iberoamericana de Innovación y Conocimiento Científico), Scopus.
- Colecciones de revistas: Dialnet, Latindex, Medes, Scientific Electronic Library Online (SciELO).

Cuadro estadísticas SJR

<http://www.scimagojr.com/journalsearch.php?q=21811&tip=sid&clean=0>

Normas de publicación de la revista: [http://www.grupoaulamedica.com/FH/normas\\_de\\_publicacion.asp](http://www.grupoaulamedica.com/FH/normas_de_publicacion.asp)



Farmacia  
HOSPITALARIA

Órgano oficial de expresión científica de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria



sefh  
Sociedad Española  
de Farmacia Hospitalaria

### Dirección postal

Consejo editor  
Revista Farmacia Hospitalaria  
Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria.  
C/ Rafael de Riego, 38  
28045 Madrid (España)

### Soporte editorial

Grupo Aula Médica S.L.  
C/ Gandía, 1 - Local 9-A  
28007 Madrid (España)

### Contacto principal

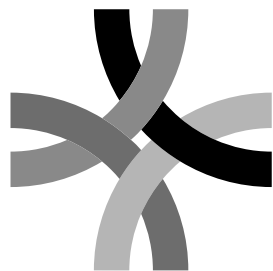
Secretaría del consejo editor de Farmacia Hospitalaria  
farmhosp@sefh.es

### Contacto de soporte

Responsable editorial  
Correo electrónico: farmhosp@grupoaulamedica.com

Dep. Legal: M-39.835-2012

ISSN-L: 1130-6343



# Farmacia HOSPITALARIA

Órgano oficial de expresión científica de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria

## JUNTA DE GOBIERNO SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACIA HOSPITALARIA



### **Presidente**

D. Miguel Ángel Calleja Hernández

### **Vicepresidenta**

Dña. Ana Lozano Blázquez

### **Tesorero**

D. Javier García Pellicer

### **Secretaria**

Dña. Montserrat Pérez Encinas

### **Delegado Autonómico Andalucía**

D. Ramón Morillo Verdugo

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

Dña. Elena Pilar Urbieto Sanz

### **Delegado Autonómico Aragón**

Dña. M<sup>ª</sup> Dolores Solano Aramendia

### **Delegado Autonómico Comunidad Valenciana**

D. Andrés Navarro Ruiz

### **Delegado Autonómico Baleares**

D. Pere Ventayol Bosch

### **Delegado Autonómico Extremadura**

Dña. María José Izquierdo Pajuelo

### **Delegado Autonómico Canarias**

D. Héctor Alonso Ramos

### **Delegado Autonómico Galicia**

Dña. Guadalupe Piñeiro Corrales

### **Delegado Autonómico Cantabria**

Dña. María Ochagavía Sufategui

### **Delegado Autonómico La Rioja**

Dña. Pilar Blázquez Bea

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

Dña. Blanca de la Nogal Fernández

### **Delegado Autonómico Navarra**

Dña. Azucena Aldaz Pastor

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

Dña. Carmen Encinas Barrios

### **Delegado Autonómico País Vasco**

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

### **Delegado Autonómico Cataluña**

Dña. Edurne Fernández de Gamarra Martínez

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

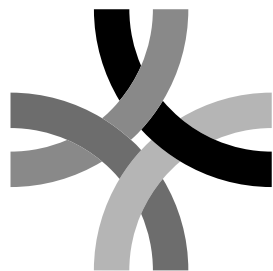
Dña. Cristina Calzón Blanco

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

Dña. Eva Negro Vega

### **Vocal de Residentes**

D. Manuel Soria Soto



# Farmacia HOSPITALARIA

Órgano oficial de expresión científica de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria

## Directora

Dra. Teresa Bermejo Vicedo  
Hospital Ramón y Cajal. Madrid  
España  
teresa.bermejo@salud.madrid.org

## Subdirectora

Dra. María Queralto Gorgas-Torner  
Hospital Vall d'Hebron. Barcelona  
España  
mgorgas@vhebron.net

## Comité editorial

Ana Álvarez Díaz  
Hospital Ramón y Cajal. Madrid  
España  
aalvarezd@salud.madrid.org

Carlos Fernández Oropesa  
Atención Primaria  
Área de Gestión Sanitaria  
Nordeste de Granada  
España  
carlosf.oropesa@gmail.com

M.º Estela Moreno Martínez  
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.  
Barcelona  
España  
mmorenoma@santpau.cat

Carlos Codina Jane  
Hospital Clinic. Barcelona  
España  
ccodina@clinic.ub.es

Olatz Ibarra Barrueta  
Hospital de Galdakao. Bizkaia  
España  
olatzibarra@gmail.com

Juan Pablo Ordovás Baines  
Hospital Universitario Dr. Peset. Valencia  
España  
ordovas\_jua@gva.es

Olga Delgado Sánchez  
Hospital Son Espases.  
Palma de Mallorca  
España  
olga.delgado@ssib.es

Eduardo López Briz  
Hospital Universitario y Politécnico la Fe.  
Valencia  
España  
lopez\_edubri@gva.es

M.º José Otero López  
Hospital Universitario Salamanca.  
Salamanca  
España  
mjotero@telefonica.net

Eva Delgado Silveira  
Hospital Ramón y Cajal. Madrid  
España  
eva.delgado@salud.madrid.org

Luis Margusino Framiñan  
Hospital Universitario. A Coruña  
España  
Luis.Margusino.Framinan@sergas.es

Bernardo Santos Ramos  
Hospital Universitario Virgen del Rocío  
Servicio Andaluz de Salud. Sevilla  
España  
bernardo.santos.sspa@juntadeandalucia.es

## Comité científico

Francisco Javier Blanco García  
Hospital Universitario. A Coruña  
España  
fblagar@sergas.es

Matthew C. Grissinger  
Institute for Safe Medication Practice.  
Horsham  
Estados Unidos  
mgrissinger@ismp.org

Marcela Rousseau  
Asociación Argentina de  
Farmacéuticos de Hospital.  
Argentina  
rousseau.marcela@gmail.com

Gerardo Cajaraville  
Fundación Onkologikoa.  
San Sebastián  
España  
gcajaraville@onkologikoa.org

Juan Carlos Izpisua Belmonte  
Salk Institute for Biological Studies.  
La Jolla. California  
Estados Unidos  
belmonte@salk.edu

Jesús Rodríguez Baño  
Hospital Virgen del Rocío.  
Sevilla  
España  
jesusrb@us.es

Ángel Carracedo Álvarez  
Fundación Pública Gallega  
de Medicina Genómica.  
Galicia  
España  
angel.carracedo@usc.es

M. Antonia Mangués Bafalluy  
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.  
Barcelona  
España  
mmangués@santpau.es

María Sanjurjo Sáez  
Hospital General Universitario  
Gregorio Marañón. Madrid  
España  
maria.sanjurjo@salud.madrid.org

William W. Churchill  
Brigham Health.  
Boston. Massachusetts  
Estados Unidos  
wchurchill@partners.org

Santiago Moreno Guillén  
Hospital Ramón y Cajal. Madrid  
España  
smguillen@salud.madrid.org

Anthony Sinclair  
Birmingham Children's Hospital.  
Birmingham  
Inglaterra  
anthony.Sinclair@bch.nhs.uk

Derek Stewart  
Robert Gordon University. Aberdeen  
Escocia  
d.stewart@rgu.ac.uk

Pilar Garrido López  
Hospital Ramón y Cajal. Madrid  
España  
pilargarrido@gmail.com

Mirko Petrovic  
Ghent University. Gent  
Bélgica  
mirko.petrovic@ugent.be

Paul Szumita  
Brigham and Women's Hospital.  
Boston. Massachusetts  
Estados Unidos  
pszumita@bwh.harvard.edu

## INFORMACIÓN PARA AUTORES Y NORMAS DE PUBLICACIÓN EN LA REVISTA FARMACIA HOSPITALARIA

### NUEVAS NORMAS DE PUBLICACIÓN MAYO 2017

La revista Farmacia Hospitalaria es el órgano de expresión de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH). Publica artículos en español y en inglés relacionados con la terapia farmacológica y el desarrollo profesional de la especialidad a la que representa. Los artículos originales, originales breves y las revisiones recibidos en español serán traducidos al inglés y se publicarán en ambas lenguas.

Los artículos deben enviarse a la revista a través del sistema *online* de gestión.

Los manuscritos deben elaborarse siguiendo las recomendaciones del Comité Internacional de Directores de Revistas Médicas en su última versión (disponible en <http://www.icmje.org>), y ajustarse a las normas aquí presentadas. La falta de consideración de estas instrucciones, además de producir un retraso en el proceso editorial, puede causar la no aceptación del trabajo.

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

Los artículos que se remitan deben ser originales e inéditos y no habrán sido publicados con anterioridad ni estar en evaluación en ninguna otra revista. Deben respetarse los principios éticos referentes a la autoría de trabajos y conflicto de intereses.

Todos los manuscritos serán evaluados por el comité editorial de la Revista y se someterán a un proceso estandarizado de revisión anónima «por pares» por revisores expertos designados por los editores. El comité editorial remitirá a los autores el informe anónimo de los revisores. En caso de que el manuscrito se considere reevaluable, los autores deberán contestar de acuerdo con las recomendaciones que se les indiquen. Posteriormente, si procede, se realizará una segunda evaluación del trabajo antes de emitir la decisión final sobre aceptación o no del manuscrito. En caso de que el trabajo sea publicable, se confirmará la aceptación del mismo. En todo caso, el comité editorial se reserva el derecho de rechazar los originales que no juzgue apropiados, así como proponer las modificaciones que considere oportunas. Los juicios y opiniones emitidos en los artículos, así como los posibles errores o falsedades, son responsabilidad exclusiva de los autores.

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

#### Tipos y extensión de los artículos

**Editorial.** Puede ser de carácter científico o de opinión. Incluye comentarios sobre artículos originales publicados en el mismo número de la revista, sobre temas actuales de la farmacia hospitalaria o de la terapéutica en general o sobre temas que recientemente hayan sido objeto de controversia o cambios significativos. Se harán por encargo del Comité editorial o previa solicitud de los autores interesados y valoración por el comité editorial (se recomienda consultar previamente con el Director de la revista).

**Original.** Trabajo de investigación cuantitativa o cualitativa relacionado con cualquier aspecto de la investigación en el campo de la farmacoterapia o el desarrollo profesional de la farmacia hospitalaria. Este tipo de artículo debe incluir un texto antes de la introducción en el que se explique qué aporta el estudio realizado a la literatura científica, con el fin de ofrecer a los lectores una visión general del contenido más relevante, (ver procedimiento de envío, segundo documento, aportación a la literatura científica).

**Original breve.** Trabajo de las mismas características que el original, que por sus condiciones especiales y concreción, puede ser publicado de manera más abreviada.

**Revisión.** Trabajo de revisión, preferiblemente mediante metodología sistemática, con o sin meta-análisis, sobre temas relevantes y de actualidad acerca de la farmacoterapia o el desarrollo profesional de la farmacia hospitalaria.

**Artículos especiales.** Los trabajos publicados en esta sección pueden ser encargados por el comité editorial o remitidos espontáneamente por los autores. Pueden ser documentos de consenso, documentos elaborados por los grupos de trabajo de la SEFH o conjuntamente con otras sociedades científicas, guías clínicas, etc. Todos los trabajos recibidos para esta sección serán sometidos a revisión por el comité editorial, y si procede serán enviados a revisores externos.

**Casos clínicos.** Trabajos que describan nuevos acontecimientos adversos a medicamentos, nuevas interacciones, efectos paradójicos, comportamientos farmacocinéticos atípicos, evaluación de la efectividad de tratamientos o cualquier otro hallazgo «relevante» basado en un caso. Su estructura responderá al esquema introducción, descripción del caso y discusión.

**Cartas al director.** Se recogerán en esta sección:

- Comentarios sobre una publicación previamente aparecida en la revista. Tendrán preferencia y se publicarán de forma más rápida las cartas que hagan referencia a artículos aparecidos en el número anterior. Si la carta hace referencia a un artículo publicado recientemente en la revista, se enviará al autor del mismo para que ejerza su derecho a réplica, si lo considera oportuno.
- Comentarios sobre la línea editorial de la revista, el desarrollo de la especialidad, cuestiones relativas al sistema sanitario, a la investigación y al desarrollo de nuevos fármacos, o a noticias de actualidad científica, siempre que tengan un claro interés para la farmacia hospitalaria.

Características de los diferentes tipos de artículos

Tipo de artículo	Resumen	Texto máximo	Tablas y figuras máximo	Referencias máximo	Número de autores máximo
Editoriales	---	1.500 palabras		15	2
Originales	Estructurado 250 palabras	3.000 palabras	4	30	6
Originales breves	Estructurado 150 palabras	1.500 palabras	2	15	4
Revisión	Estructurado 250 palabras	5.500 palabras	6	100	4
Especiales	250 palabras	5.500 palabras	6	30	6
Casos clínicos	---	1.000 palabras	2	10	6
Cartas al director	---	600 palabras	1	5	4

## NORMAS DE PRESENTACIÓN

### Aspectos formales del artículo

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

El texto debe presentarse en formato Word con letra de tamaño 12 ppi de cuerpo, con un interlineado de 1,5 en todas sus secciones, márgenes de 2 centímetros y con las páginas numeradas en la parte inferior derecha. Se evitará el uso de abreviaturas en el título y en el resumen del trabajo. La primera vez que aparezca una abreviatura en el texto debe estar precedida por el término completo a que se refiere. Las unidades de medida se expresarán en Unidades del Sistema Internacional. Las cifras decimales se separarán de las unidades mediante una coma y los millares se indicarán mediante un punto. En los artículos en inglés se deberá seguir la puntuación correspondiente (decimales mediante un punto y millares con una coma).

## Recomendaciones para la publicación

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

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

A la hora de redactar artículos sobre farmacoeconomía se deberá seguir el Consenso sobre Criterios en Economía de la Salud; texto disponible en: <http://dare.uvu.nl/bitstream/handle/1871/23210/186968.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

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

## Guías para la publicación de diseños específicos

Farmacia Hospitalaria recomienda seguir las siguientes guías:

- Guía STROBE (STrengthening the Reporting of OBservational studies in Epidemiology) para la publicación de estudios observacionales (transversales, casos y controles, y cohortes), disponible en: <http://www.strobe-statement.org/>
- CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials) para los ensayos clínicos, disponible en: <http://www.consort-statement.org/>
- TREND (Transparent Reporting of Evaluations with Nonrandomized Designs) para los estudios de intervención no aleatorizados, disponible en: <http://www.cdc.gov/trendstatement/>
- STARD (STAndards for the Reporting of Diagnostic accuracy studies) para artículos sobre pruebas diagnósticas; disponible en: <http://www.stard-statement.org/>
- PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) para revisiones sistemáticas y meta-análisis, disponible en: <http://www.prisma-statement.org/>

Para más información sobre informes relacionados con la investigación sanitaria puede consultarse el sitio Web de EQUATOR Network, centro de recursos para la presentación correcta de informes sobre estudios de investigación sanitaria: <http://www.equator-network.org/library/spanish-resources-recursos-en-espanol/>

## PROCEDIMIENTO DE ENVÍO

Los artículos deben remitirse por vía electrónica a través de la dirección web <http://www.aulamedica.es/gdcr/index.php/fh/index>, al que también podrá acceder a través de la web de la SEFH Revista Farm Hosp.

Se introducirán en el sistema en varios archivos:

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

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

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

### Primer documento

*Página del título:* Constará de la siguiente información:

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

- Autores y su filiación. Nombre (sin abreviar) de los autores con uno o dos apellidos por orden de autoría. Posteriormente y en la línea inferior, se indicará el servicio o departamentos a los que pertenecen, la institución, ciudad y país correspondientes. No se indicará el grado académico ni la categoría profesional de los autores. Es importante tener en cuenta los requisitos de autoría grupal.

- Los autores deben definir su «apellido bibliográfico» mediante el uso de un sólo apellido o de los dos apellidos unidos por un guion, para evitar confusiones en las bases de datos bibliográficas.

- Autor responsable del manuscrito y dirección

- Autor para la correspondencia: nombre y dos apellidos, dirección postal, correo electrónico y número de teléfono. Las direcciones postal y electrónica figurarán en la primera página del artículo si fuera publicado.

- Número total de palabras de los resúmenes (español e inglés) y del manuscrito (excluyendo título, resumen, palabras clave, tablas, figuras y bibliografía).

- Carta de presentación: Dirigida al Director de Farmacia Hospitalaria, con la firma y DNI de todos los autores, en la que solicite la valoración del trabajo para su publicación en Farmacia Hospitalaria.

- La carta de presentación debe indicar:

- El tipo de artículo, sin perjuicio de la decisión final del comité editorial de la revista acerca de su clasificación.

- Una breve explicación de cuál es su aportación al conocimiento previo, la originalidad y la relevancia del trabajo

- La declaración explícita de que el trabajo no ha sido publicado previamente, ni se encuentra en proceso de revisión en ninguna otra revista.

- Que se han obtenido las adecuadas autorizaciones para la reproducción de material ya publicado (si es el caso) y que se entregarán a la editorial cuando el trabajo haya sido aceptado para publicación. Las autorizaciones se solicitarán tanto al autor como a la Editorial que ha publicado dicho material.

- Que se han tenido en cuenta las instrucciones para autores y las responsabilidades éticas y, entre ellas, que todos los autores firmantes cumplen los requisitos de autoría y que todos han declarado no poseer conflicto de intereses.

- Indicación y justificación, si procede, de la necesidad de un proceso rápido de publicación por la especial actualidad de la investigación o la rápida obsolescencia de los datos.

Además, si hubiera trabajos que pudieran ser considerados publicación redundante se deberá explicar en este apartado, así como cualquier otra eventualidad que pueda ser de interés para el Director de Farmacia Hospitalaria.

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

- La concepción y el diseño del trabajo, o a la recogida de datos, o al análisis y la interpretación de los datos.

- La escritura del artículo o su revisión crítica con importantes contribuciones intelectuales.

- La aprobación de la versión final para su publicación.

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

En aquellos trabajos de consenso, multicéntricos, en los que hayan participado un número de autores superior al límite establecido en la revista, se podrá considerar la autoría colectiva. En este caso, se incluirá el nombre de los seis primeros autores, seguido del nombre que represente al Grupo o Proyecto. Los seis primeros autores aparecerán publicados en la cabecera del artículo, el resto se relacionarán como anexo, indicando su contribución de autoría.

Los autores se harán constar tanto en la primera página del título como en el apartado "Cesión de derechos" incluido en el documento proforma que los autores deberán cumplimentar y firmar junto con el envío del trabajo, la declaración de que han leído y aprobado el manuscrito y que se cumplen los requisitos para la autoría. [http://www.aulamedica.es/gdcr/form\\_paginal\\_del\\_titulo.doc](http://www.aulamedica.es/gdcr/form_paginal_del_titulo.doc)

- **Financiación:** Reconocimiento de las ayudas económicas y materiales que haya podido tener el estudio, e indicar el organismo, la agencia, la institución o la empresa, y el número de proyecto, convenio o contrato. En caso de no contar con financiación externa se hará constar «Sin financiación».
- **Agradecimientos:** Se expresarán a aquellas personas o entidades que hayan contribuido claramente a hacer posible el trabajo (contribuciones que no justifican la inclusión como autor). Todas las personas mencionadas en la sección de agradecimientos deben conocer y aprobar su inclusión en dicha sección.
- **Conflicto de interés:** Todos los artículos que se envíen a Farmacia Hospitalaria deben contener una declaración de los posibles conflictos de interés de cada una de las personas firmantes. Los conflictos de interés pueden ser laborales, de investigación, económicos o morales. Los autores, al enviar el manuscrito, deben indicar por escrito, de forma breve, si existe alguno de estos conflictos. El Director podrá requerir a los autores que esta declaración de conflictos se amplíe o detalle al máximo cuando lo considere oportuno. De la misma manera, si no hay ningún conflicto de intereses deberán hacerlo constar explícitamente «Sin conflicto de interés». La inclusión de esta información es requisito indispensable en todos los tipos de artículos anteriormente descritos para ser considerados por parte del comité editorial y se cumplimentará en el apartado "Financiación y conflicto de intereses" incluido en el documento proforma que los autores deberán cumplimentar y firmar junto con el envío de sus trabajos. <http://www.icmje.org/conflicts-of-interest/>
- Deberá indicarse si el trabajo ha sido previamente presentado a algún congreso o reunión científica. Opcionalmente si ha obtenido algún premio o mención.

### Segundo documento (cuerpo del artículo)

Con el fin de facilitar la valoración anónima de todos los trabajos se recomienda no incluir, ni en esta página ni en el texto, datos que identifiquen a los autores o la procedencia del trabajo.

- **Resumen:** En consonancia a las normas de Farmacia Hospitalaria, todos los trabajos deben contener un resumen en español y en inglés, con la única excepción de las editoriales, casos clínicos y las cartas al director, que en el caso de que lo incluyan, este también deberá ser en español e inglés (ver apartado sobre tipos y extensión de los artículos). Cuando se requiera un resumen estructurado, sus apartados serán: objetivo, método, resultados y conclusiones. El resumen se debe caracterizar por: 1) poder actuar como sustituto del texto si no se dispusiera de él; 2) describir los mismos objetivos y resultados esenciales del artículo; 3) no incluir materiales o datos no mencionados en el texto; 4) no utilizar abreviaturas.
- **Palabras clave:** Debajo del resumen se incluirán de cinco a ocho palabras clave, en español y en inglés, que identificarán el contenido del trabajo para su inclusión en índices y bases de datos. La única excepción serán las editoriales y cartas al director que pueden o no llevarlo, pero si lo tienen deberá ser en español e inglés.
- Las palabras clave deberán coincidir con los términos del *Medical Subject Headings (MeSH)* propuestos por la *U.S. National Library of Medicine*, disponibles en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh>.
- **Abstract y keywords:** Encabezando nueva página se incluirá la traducción al inglés del resumen y las palabras clave, con idéntica estructuración y orden.
- **Aportación a la literatura científica:** En los artículos originales se incluirá un breve texto en el que se explique lo que aporta el estudio, con el fin de ofrecer a los lectores una visión general del contenido más relevante. En este texto no debe copiarse literalmente el contenido del resumen. No contendrá abreviaturas.

Es recomendable incluir la siguiente información:

Describir en un párrafo de 100 caracteres como máximo qué aporta el estudio realizado al conocimiento ya existente.

Añadir un segundo párrafo (también de 100 caracteres como máximo) en el que se planteen las implicaciones de los resultados obtenidos, para la práctica, la investigación, las políticas sanitarias o la farmacia hospitalaria en general.

- **Introducción:** Será lo más breve y concreta posible y ha de redactarse con la intención de ubicar al lector en el estado actual del tema estudiado, tratando de justificar la necesidad del trabajo que se presenta. Conviene centrar el problema con datos actuales. Deberá citarse solamente la bibliografía indispensable, según criterios de actualidad y relevancia en relación con los fines del estudio. No se incluirán datos o conclusiones del trabajo que se publica. El último párrafo de la introducción describirá el objetivo (o los objetivos) del trabajo o su justificación.
- **Métodos:** Se indicará el ámbito donde se ha realizado la investigación, el período o duración, las características de la serie estudiada, el criterio de selección empleado y las técnicas utilizadas, describiendo con precisión cómo se llevó a cabo el estudio, tipo de diseño utilizado, criterios de inclusión y exclusión, pautas de tratamiento, intervenciones realizadas, análisis estadístico, etc., y proporcionando los detalles suficientes para que la experiencia pueda repetirse sobre la base de la información aportada. Deberán identificarse los medicamentos o sustancias químicas que se han utilizado, la(s) dosis y vía(s) de administración.
  - Se recomienda incluir una figura o diagrama con las distintas fases del estudio, que expliquen criterios de inclusión y exclusión, cómo se realiza la selección de los participantes, las intervenciones y medidas (si se han realizado) y los pacientes que finalizaron el estudio.En el caso de las revisiones es muy recomendable describir la búsqueda bibliográfica realizada, los criterios de inclusión y exclusión de los trabajos, el método de evaluación de la calidad de las evidencias encontradas y las técnicas de valoración del resultado que se considera.

Debe mencionarse la autorización del estudio por el Comité Ético de Investigación Clínica si procede. Además, se deben especificar de forma breve las normas éticas seguidas por los investigadores, al margen de la información que se facilite en el apartado "Responsabilidades éticas" incluido en el documento proforma que los autores deberán cumplimentar y firmar junto con el envío de sus trabajos. [http://www.aulamedica.es/gdcr/form\\_paginal\\_del\\_titulo.doc](http://www.aulamedica.es/gdcr/form_paginal_del_titulo.doc)

- **Resultados:** Describen los hallazgos obtenidos con los materiales y métodos referidos, detallándose tanto los hallazgos positivos como los negativos. Se presentarán de forma descriptiva, concisa y clara, sin realizar interpretaciones de los mismos. Los datos pueden mencionarse en el texto o en forma de tablas o figuras. No deben repetirse en el texto los datos de las tablas o figuras. Deberán incluirse los indicadores apropiados de medición de error o incertidumbre (intervalos de confianza y/o los valores de p). Se aconseja incluir los diagramas de flujo para los resultados de las normativas CONSORT, PRISMA o STARD según el tipo de estudio. Se resaltarán o resumirán sólo las observaciones importantes, en línea con el objetivo del estudio.
- **Discusión:** Debe interpretar los resultados, resaltando los aspectos nuevos e importantes del estudio y las conclusiones que de ellos se derivan. Deben desarrollarse los siguientes aspectos:
  - Los hallazgos más relevantes.
  - La comparación con publicaciones similares y diferencias con las mismas.
  - El significado y la aplicación práctica de los resultados.
  - La opinión sobre el tema de los propios autores.
  - Las limitaciones o problemas metodológicos que pudieran existir y las razones por las cuales pueden ser válidos los resultados.
  - Las indicaciones y directrices para futuras investigaciones.
  - Si se finaliza este apartado con alguna/s conclusiones, estas deben derivarse exclusivamente del estudio.En los originales breves y casos clínicos la discusión debe ser corta y limitada a aspectos destacables del trabajo y no una revisión de la literatura. Debe evitarse que la discusión se convierta en una revisión del tema y que se repitan los conceptos que hayan aparecido en la introducción. Tampoco deben repetirse los resultados del trabajo. Se evitarán las afirmaciones gratuitas y las afirmaciones no apoyadas en los datos.

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

• **Figuras:** Incluirán todo tipo de material no tabular (morfología, algoritmos, histogramas, gráficas, etc.) y se citarán en el texto en orden correlativo. Se remitirán con resolución suficiente y alta calidad, con una flecha indicando la parte superior si no contienen texto. Es preferible presentarlas en dos dimensiones, con el fondo en blanco y con diferentes tonalidades de grises o tramas para distinguir entre los grupos ya que se publicaran siempre en blanco y negro. En el caso de fotografías de pacientes, estarán realizadas de forma que éstos no sean identificables.

Las leyendas o pies de figuras se escribirán en hoja aparte dentro del archivo del artículo, tras las tablas, indicando el número que les corresponde en caracteres arábigos independiente de las tablas.

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

Se citarán sólo aquellos trabajos que tengan relación con alguna sección del manuscrito. Se procurará el empleo de referencias recientes, además de aquellas consideradas relevantes en el tema abordado. Las comunicaciones personales y los datos no publicados no se citarán, sino que se hará referencia a ellos en el texto. Los originales aceptados, pero aún no publicados, pueden incluirse en las citas bibliográficas, especificando el nombre de la revista, seguido por «aceptado para su publicación y la fecha de aceptación». En caso de artículos publicados previamente en formato electrónico debe indicarse la fecha de esa publicación.

El formato y estilo de citación debe seguir rigurosamente los «requisitos de uniformidad para manuscritos enviados a revistas biomédicas», disponible en: [http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform\\_requirements.html](http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html). Incluir el DOI siempre que se disponga de él.

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

A continuación, pueden consultar algunos ejemplos según el tipo de documento que vaya a ser citado.

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

### 1. Artículo original o revisión:

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

- Rentero L, Iniesta C, Urbieto E, Madrigal M, Pérez MD. Causas y factores asociados a los errores de conciliación en servicios médicos y quirúrgicos. *Farm Hosp*. 2014;38(5):398-404. DOI: 10.7399/FH.2014.38.5.1136
- Sirvent M, Calvo MV, Pérez-Pons JC, Rodríguez-Penín I, Martí-Bonmati E, Vázquez A, *et al*; Grupo de Nutrición Clínica de la SEFH. Buenas prácticas para el uso seguro de las bolsas tricamerales de nutrición parenteral. *Farm Hosp*. 2014;38(5):389-97. DOI: 10.7399/FH.2014.38.5.8085

### 2. Artículo original o revisión en suplemento:

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

### 3. Artículos pendientes de publicación:

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

### 4. Libros y monografías:

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

- Waugh E. Retorno a Brideshead. 5ª ed. Barcelona: Tusquest editores; 2005.
- Girona Brumós L, coordinadora. Introducción a las interacciones farmacológicas. 1ª ed. Madrid: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; 2013.

### 5. Capítulo de libro:

Autor/es. Título del capítulo. En: Director/es o Coordinador/es del libro. Título del libro. Edición. Lugar de publicación: editorial; año.

- Aldaz Pastor A, Porta Oltra B. Interacciones farmacológicas de la terapia oncológica. En: Girona Brumós L, coordinadora. Introducción a las interacciones farmacológicas. 1ª ed. Madrid: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; 2013. p. 132-83.

### 6. Informe científico o técnico:

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

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

### 7. Tesis doctoral:

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

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

### 8. Documentos legales:

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

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

### 9. Material electrónico

Artículo original o revisión de revista digital:

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

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

- Rentero L, Iniesta C, Urbieto E, Madrigal M, Pérez MD. Causas y factores asociados a los errores de conciliación en servicios médicos y quirúrgicos. *Farm Hosp* [revista en Internet]. 2014 [citado 5/11/2014];38(5):398-404. Disponible en: [http://www.sefh.es/th/141\\_pdf002vol38n5.pdf](http://www.sefh.es/th/141_pdf002vol38n5.pdf)
- Rentero L, Iniesta C, Urbieto E, Madrigal M, Pérez MD. Causas y factores asociados a los errores de conciliación en servicios médicos y quirúrgicos. *Farm Hosp* [revista en Internet]. 2014 [citado 5/11/2014];38(5):[aprox 10 pantallas]. Disponible en: [http://www.sefh.es/th/141\\_pdf002vol38n5.pdf](http://www.sefh.es/th/141_pdf002vol38n5.pdf)

Monografía en Internet:

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



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

Página Web:

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

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

Base de datos en Internet:

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

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

## OBLIGACIONES DEL AUTOR

### Responsabilidades éticas

Todos los autores firmantes de los artículos aceptan la responsabilidad definida por el Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (disponible en <http://www.icmje.org/> y en Farmacia Hospitalaria) y cumplimentarán y enviarán el documento de responsabilidades, acuerdo de publicación y cesión de derechos (disponible en: Garantías y cesión de derechos de propiedad intelectual) [http://www.aulamedica.es/gdcr/form\\_paginal\\_del\\_titulo.doc](http://www.aulamedica.es/gdcr/form_paginal_del_titulo.doc)

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

El autor es responsable de garantizar el derecho a la privacidad de los pacientes, protegiendo su identidad, tanto en la redacción de su artículo, como en las imágenes. Se deberá informar de que los datos o imágenes de pacientes se han obtenido tras la firma de un consentimiento informado cuando éste sea necesario, y que el estudio ha sido aprobado por el CEIC. Todas estas condiciones deben figurar clara y detalladamente en el apartado de Métodos.

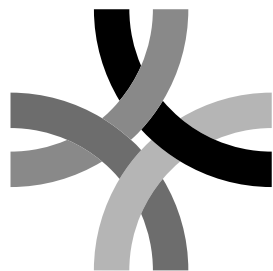
Cuando se presenten trabajos que analicen sospechas de reacciones adversas, deberá indicarse que éstas han sido comunicadas al Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de uso Humano (SEFVH). Para llevar a efecto tal notificación se podrá utilizar el portal <http://www.notificaRAM.es>

### Obtención de permisos

Los autores son responsables de obtener los oportunos permisos para reproducir parcialmente material (texto, tablas o figuras) de otras publicaciones. Estos permisos deben solicitarse tanto al autor como a la Editorial que ha publicado dicho material. También puede que sea necesario pedir permiso de publicación por parte de la institución que ha financiado la investigación.

### Protección de datos

Los datos de carácter personal que se solicitan van a ser tratados en un fichero automatizado del que es titular la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) con la finalidad de gestionar la publicación del artículo redactado por Vd. en la revista Farm Hosp. Salvo que indique lo contrario, al enviar el artículo Vd. autoriza expresamente que sus datos relativos a nombre, apellidos, dirección profesional y correo electrónico sean publicados en la revista Farm Hosp en los resúmenes anuales publicados por la SEFH en su página web <http://www.sefh.es> con la finalidad de que se conozca la autoría del artículo y de que los lectores se puedan comunicar con Vd.



# Farmacia HOSPITALARIA

Órgano oficial de expresión científica de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria

## Sumario

Volumen 41. Número 6.  
Noviembre-Diciembre 2017

### Editorial

- 659 Presente y futuro de la farmacia hospitalaria en Latinoamérica  
*Marcela Noemi Rousseau*

### Originales

- 660 Implantación de Consultas Externas Monográficas de Atención Farmacéutica en un Servicio de Farmacia Hospitalaria  
*Luis Margusino-Framiñán, Purificación Cid-Silva, Cristina Martínez-Roca, Marta García-Queiruga, Elena Fernández-Gabriel, María Mateos-Salvador, María Teresa Rabuñal-Álvarez, María Isaura Pedreira-Vázquez, Isabel Martín-Herranz*
- 667 Factores predictivos de hiperglucemia en adultos hospitalizados con nutrición parenteral total  
*Teresa García Martínez, Belén Montañes Pauls, Ana María Vicedo Cabrera, Carla Liñana Granell, Raul Ferrando Piqueres*
- 674 Análisis modal de fallos y efectos de la utilización de jeringas orales para administrar medicamentos líquidos  
*Jesús María Aranaz-Andrés, Teresa Bermejo-Vicedo, Isabel Muñoz-Ojeda, Eva Delgado-Silveira, Sonia Chamorro-Rubio, Ángeles Fernández-Puentes, Marta García-Collía, Eva María Guerra-Alia*
- 678 Hidrogel oftálmico de cisteamina para el tratamiento de la cistinosis ocular  
*Anxo Fernández-Ferreiro, Andrea Luaces-Rodríguez, Victoria Díaz-Tomé, María Gil-Martínez, María Teresa Rodríguez Ares, Rosario Touriño Peralba, José Blanco-Méndez, Miguel González-Barcia, Francisco Javier Otero-Espinar, María Jesús Lamas.*

### Artículo especial

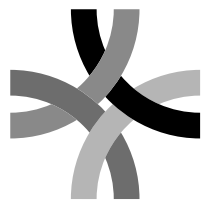
- 688 Propuesta para la creación de una Estrategia Nacional sobre Medicina de Precisión en Cáncer: posicionamiento de la SEOM, SEAP y SEFH  
*Pilar Garrido, Azucena Aldaz, Miguel Ángel Calleja, Enrique de Álava, María Jesús Lamas, Miguel Martín, Xavier Matías-Guiu, José Palacios, Ruth Vera*

### Caso clínico

- 692 Coriocarcinoma: a propósito de un caso  
*Celia Aparicio-Rubio, Eva Hernández-Lorente, Corina Escoin-Pérez*

### Cartas al director

- 694 Bleomicina, cuando los miligramos no hacen referencia al peso  
*Álvaro Fernández-Ferreiro, Miguel Al Kassam-Martínez*



## Sumario *(cont.)*

Volumen 41. Número 6.

Noviembre-Diciembre 2017

696 Controversias sobre el mecanismo del levonorgestrel postcoital:  
pruebas a partir de la disminución de embarazos

*Emilio J. Alegre-del Rey, Silvia Fénix-Caballero, Jorge Díaz-Navarro*

698 Desprescripción: guiando su definición

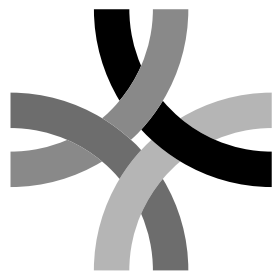
*Aitana Rodríguez-Pérez, Bernardo Santos-Ramos, Eva Rocío Alfaro-Lara*

### **Fe de errores**

700 «Polifarmacia e interacciones farmacológicas potenciales en  
una población envejecida con infección por el VIH»

*Carla Bastida, Ana Grau, Mónica Márquez, Montse Tuset, Elisa De Lazzari,  
Esteban Martínez, Josep María Gatell*

701 **Índice Anual**



# Farmacia HOSPITALARIA

Órgano oficial de expresión científica de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria

## Contents

Volume 41. Number 6.

November-December 2017

### Editorial

- 659 The present and future of Hospital Pharmacy in Latin America  
*Marcela Noemi Rousseau*

### Originals

- 660 Implementation of Specialized Pharmaceutical Care Hospital Outpatient Clinics in a Hospital Pharmacy Department  
*Luis Margusino-Framiñán, Purificación Cid-Silva, Cristina Martínez-Roca, Marta García-Queiruga, Elena Fernández-Gabriel, María Mateos-Salvador, María Teresa Rabuñal-Álvarez, María Isaura Pedreira-Vázquez, Isabel Martín-Herranz*
- 667 Predictive factors of hyperglycemia in hospitalized adults receiving total parenteral nutrition  
*Teresa García Martínez, Belén Montañes Pauls, Ana María Vicedo Cabrera, Carla Liñana Granell, Raul Ferrando Piqueres*
- 674 Failure mode and effects analysis applied to the administration of liquid medication by oral syringes  
*Jesús María Aranaz-Andrés, Teresa Bermejo-Vicedo, Isabel Muñoz-Ojeda, Eva Delgado-Silveira, Sonia Chamorro-Rubio, Ángeles Fernández-Puentes, Marta García-Collía, Eva María Guerra-Alia*
- 678 Cysteamine ophthalmic hydrogel for the treatment of ocular cystinosis  
*Anxo Fernández-Ferreiro, Andrea Luaces-Rodríguez, Victoria Díaz-Tomé, María Gil-Martínez, María Teresa Rodríguez Ares, Rosario Touriño Peralba, José Blanco-Méndez, Miguel González-Barcia, Francisco Javier Otero-Espinar, María Jesús Lamas.*

### Special Article

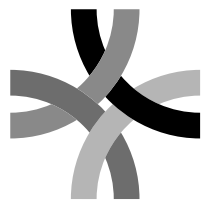
- 688 Proposal for the Creation of a National Strategy for Precision Medicine in Cancer: a position statement of SEOM, SEAP and SEFH  
*Pilar Garrido, Azucena Aldaz, Miguel Ángel Calleja, Enrique de Álava, María Jesús Lamas, Miguel Martín, Xavier Matías-Guiu, José Palacios, Ruth Vera*

### Clinical case

- 692 Choriocarcinoma: a case report  
*Celia Aparicio-Rubio, Eva Hernández-Lorente, Corina Escoin-Pérez*

### Letters to the editor

- 694 Bleomycin, when miligrams do not refer to weight  
*Álvaro Fernández-Ferreiro, Miguel Al Kassam-Martínez*



## Contents *(cont.)*

Volume 41. Number 6.

November-December 2017

696 Controversies about the mechanism of postcoital levonorgestrel:  
evidences according to the decrease of pregnancies

*Emilio J. Alegre-del Rey, Silvia Fénix-Caballero, Jorge Díaz-Navarro*

698 Deprescribing: guiding its definition

*Aitana Rodríguez-Pérez, Bernardo Santos-Ramos, Eva Rocío Alfaro-Lara*

### **Erratum**

700 «Polypharmacy and potential drug-drug interactions in an  
HIV-infected elderly population»

*Carla Bastida, Ana Grau, Mónica Márquez, Montse Tuset, Elisa De Lazzari,  
Esteban Martínez, Josep María Gatell*

701 **Annual Index**

**Cómo citar este artículo/How to cite this article:**

· Noemi Rousseau M. Presente y futuro de la farmacia hospitalaria en  
· Latinoamérica. Farm Hosp. 2017;41(6):659.



## EDITORIAL

**Presente y futuro de la farmacia hospitalaria en Latinoamérica****The present and future of Hospital Pharmacy in Latin America**

Marcela Noemi Rousseau

Presidente Asociación Argentina de Farmacéuticos de Hospital

**Autor para correspondencia**

Marcela Noemi Rousseau

Correo electrónico:

rousseau.marcela@gmail.com

· Recibido el 6 de octubre de 2017;  
· aceptado el 13 de octubre de 2017.

DOI: 10.7399/fh.10916

La presente editorial es una excelente oportunidad para dar a conocer el desarrollo de la Farmacia Hospitalaria en una de las regiones del mundo más extensas, hermanadas por el idioma, una historia común y un destino que varios líderes profetizan de gran crecimiento conjunto, ella es: Latinoamérica.

La Farmacia Hospitalaria en esta enorme región, Latinoamérica, ha experimentado un crecimiento importante en los últimos años, junto con la consolidación de las Sociedades de Farmacéuticos de Hospital, en casi todos los países.

Al principio, los desarrollos se han logrado en forma aislada sin demasiada interacción con países de la región. En la mayoría de ellos, se ha seguido la línea de avance guiada por la Farmacia Hospitalaria española, sin duda motivada por la similitud cultural y de los sistemas sanitarios. Por supuesto que la influencia de Estados Unidos ha estado conceptualmente presente en este desarrollo en todos los países, incluido España.

En Argentina, Brasil, Chile, Colombia, Costa Rica, México, Perú, y Uruguay, existe un marco legal que favorece las actividades de la Farmacia Hospitalaria, o el ejercicio del farmacéutico hospitalario. Sin embargo, en muchos países la fiscalización sobre su cumplimiento no es muy efectiva y la existencia de legislación tampoco garantiza el desarrollo de la Farmacia Hospitalaria.

En general, los hospitales han desarrollado servicios farmacéuticos de acuerdo a sus necesidades específicas y respondiendo a problemáticas propias. La mayor parte ha enfocado su desarrollo desde la perspectiva de generar ahorros y optimizar los sistemas de adquisición y distribución.

El grado de avance es distinto entre países y entre hospitales en un mismo país, tal es así que existe un desarrollo desigual de los servicios farmacéuticos en los hospitales concentrándose el mayor desarrollo en aquellos de mayor complejidad.

En todos los países existen grandes dificultades con la dotación de farmacéuticos, no pudiendo dar respuesta a las necesidades del mercado laboral. Esta situación se profundiza en el ámbito de la Farmacia Hospitalaria, en general, los farmacéuticos recién graduados eligen otras ramas de la profesión como la Farmacia Comunitaria, que en general es más retributable y en menor número en Farmacia Industrial o Investigación.

En algunos países no existe uniformidad en los programas universitarios de la carrera de farmacia, es escasa la formación de posgrado, y no se requiere formalmente capacitación continua para el ejercicio profesional. Se observa una escasa y heterogénea formación de posgrado (residencias y Especialidad en Farmacia Hospitalaria), que abarca también la formación de técnicos con nivel terciario.

El marco formativo es aún muy diferente entre los distintos países, solo Argentina, Brasil y, muy recientemente, Perú cuentan con residencias en Farmacia Hospitalaria. Únicamente Brasil y Argentina poseen una mediana o larga trayectoria en esta capacitación formal. En Perú recién ha comenzado la residencia farmacéutica dependiente de una Universidad. Solamente en Argentina y Perú existen programas para la formación adecuada de técnicos

de Farmacia, y en Uruguay se exige el título de auxiliar para trabajar en Farmacia Hospitalaria.

En general, las actividades clínicas y de investigación son aún incipientes en la región y la mayor parte de las tareas se relacionan con la gestión de abastecimiento y distribución. Sin embargo, existen experiencias exitosas de Farmacia Hospitalaria en países de Latinoamérica que son puntos importantes de intercambio entre profesionales y hospitales (Chile, Argentina, Brasil, Colombia, Costa Rica)

Desde hace casi una década, las Sociedades Científicas de Farmacia Hospitalaria, se han nucleado en una entidad conjunta llamada COSUDEFH (Coordinadora Sudamericana para el desarrollo de la Farmacia Hospitalaria) que ha permitido aumentar la interacción en forma positiva, bregando para el crecimiento de la especialidad. Desde 2012, COSUDEFH, organiza congresos sudamericanos de Farmacia Hospitalaria de forma ininterrumpida todos los años, hasta ahora, en Argentina, Brasil, Chile, Perú y Bolivia, además ha definido su misión, visión, valores y ha constituido su estatuto legal.

**Con el lema "JUNTOS PODEMOS MÁS POR LA FARMACIA HOSPITALARIA"**, las Sociedades Científicas del Área de Farmacia Hospitalaria del Cono Sur preparan su futuro de desarrollo mediante la suma de sus esfuerzos para el logro del cumplimiento de su misión. Esta es: *"Impulsar el desarrollo técnico y científico de la Farmacia Hospitalaria en Latinoamérica como parte del sistema de atención de salud a través de estándares centrados en la atención al paciente"*.

Hay mucho por trabajar aún, somos optimistas en el crecimiento basado en la solidaridad de los más formados y en apoyo de entidades de excelencia como lo es la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, que firmó acuerdos con varios países y que, sin duda, perfila las tendencias de conocimiento y tecnología necesarias para el cambio.

Un gran paso sería desarrollar una masa crítica de hospitales de referencia que puedan recibir a los farmacéuticos con necesidad de consolidar la práctica, cuando ya hayan afianzado conocimientos.

El futuro nos encontrará unidos en pos de una misión, indispensable de lograr como profesionales y con los beneficios que claramente se dirigen al paciente.



**Cómo citar este artículo:**

- Margusino-Framiñán L, Cid-Silva P, Martínez-Roca C, García-Queiruga M, Fernández-Gabriel E, Mateos-Salvador M, et al. Implantación de Consultas Externas Monográficas de Atención Farmacéutica en un Servicio de Farmacia Hospitalaria. *Farm Hosp.* 2017;41(6):660-666.



ORIGINALES

Artículo bilingüe inglés/español

## Implantación de Consultas Externas Monográficas de Atención Farmacéutica en un Servicio de Farmacia Hospitalaria

### Implementation of Specialized Pharmaceutical Care Hospital Outpatient Clinics in a Hospital Pharmacy Department

Luis Margusino-Framiñán, Purificación Cid-Silva, Cristina Martínez-Roca, Marta García-Queiruga, Elena Fernández-Gabriel, María Mateos-Salvador, María Teresa Rabuñal-Álvarez, María Isaura Pedreira-Vázquez, Isabel Marfín-Herranz

Servicio de Farmacia, Complejo Hospitalario Universitario A Coruña, A Coruña, España.

**Autor para correspondencia**

Luis Margusino-Framiñán  
Servicio de Farmacia.  
Complejo Hospitalario  
Universitario A Coruña.  
C/ As Xubias 84. A Coruña.

Correo electrónico:  
luis.margusino.framinan@sergas.es

Recibido el 14 de febrero de 2017;  
aceptado el 10 de julio de 2017.

DOI: 10.7399/fh.10771

### Resumen

**Objetivo:** Describir la organización asistencial de Consultas Externas Monográficas de Atención Farmacéutica de un Servicio de Farmacia Hospitalaria, evaluar su calidad asistencial y la calidad percibida por los pacientes externos.

**Método:** Estudio observacional retrospectivo en un servicio de farmacia de un hospital de nivel terciario durante tres períodos (años 2010, 2013 y 2016); descripción de la organización asistencial a nivel de estructura, recursos humanos, recursos materiales y procedimientos de trabajo; evaluación de la calidad asistencial mediante el análisis de tres variables de procedimiento: cumplimiento cita previa, tiempo de espera y documentación de la atención farmacéutica; evaluación de la calidad percibida por los pacientes externos mediante encuestas de satisfacción; análisis estadístico comparativo de medias (t Student) y proporciones (chi cuadrado Pearson).

**Resultados:** 15 consultas monográficas abiertas atendidas por 18 farmacéuticos; entre el período inicial y el período final del estudio (2010 vs. 2016) el cumplimiento de cita previa fue del 61,3% vs. 88,8% ( $p < 0,0001$ ), el tiempo de espera fue  $27,6 \pm 12,1$  vs.  $12,1 \pm 5,4$  minutos ( $p < 0,0001$ ), la documentación de la atención farmacéutica en la historia clínica del 2,3%

### Abstract

**Objective:** To describe the organization of patient care into Specialized Pharmaceutical Care Hospital Outpatient Clinics in a Hospital Pharmacy Department, to evaluate their healthcare quality, and the quality perceived by outpatients.

**Method:** A retrospective observational study in a High-Level Hospital Pharmacy Department during three periods (years 2010, 2013 and 2016); description of the organization at the levels of structure, human resources, material resources and working procedures; evaluation of healthcare quality through the analysis of three variables in terms of procedure: prior appointment compliance, waiting time and documentation of pharmaceutical care; evaluation of quality perceived by outpatients through a satisfaction survey; comparative statistical analysis of means (Student's t) and proportions (Pearson's chi square).

**Results:** Fifteen (15) specialized outpatient clinics were opened and managed by 18 pharmacists; between the initial and final periods of the study (2010 vs. 2016), the compliance with previous appointments was of 61.3% vs. 88.8% ( $p < 0,0001$ ), waiting time was  $27.6 \pm 12.1$  vs.  $12.1 \pm 5.4$  minutes ( $p < 0,0001$ ), documentation of pharmaceutical care in the clinical

### PALABRAS CLAVE

Atención farmacéutica; Servicio de Farmacia Hospitalaria; Consulta externa; Gestión de cuidados del paciente; Sistemas de información hospitalarios; Gestión hospitalaria; Gestión de farmacia; Calidad asistencial.

### KEYWORDS

Pharmaceutical care; Hospital pharmacy service; Hospital Outpatient Clinic; Care management; Hospital information systems; Hospital organization and administration; Pharmacy administration; Healthcare quality.



vs. 9,81% ( $p < 0,0001$ ) y la satisfacción global percibida por los pacientes del  $6,63 \pm 2,36$  vs.  $9,16 \pm 1,27$  ( $p < 0,01$ ).

**Conclusiones:** El modelo de Consulta Externa Monográfica de Atención Farmacéutica expuesto, centrado en el paciente y con continuidad asistencial, ha mejorado la calidad asistencial y la calidad percibida por los pacientes y se encuentra en condiciones óptimas para investigar su aportación a los resultados en salud del paciente y al sistema sanitario a través de una mejor calidad, seguridad y eficiencia de la farmacoterapia.

## Introducción

La atención farmacéutica (AF) al paciente externo en los servicios de farmacia de los hospitales españoles se potenció desde el año 1992 tras un cambio normativo que requirió que la dispensación de determinados medicamentos ("diagnóstico hospitalario-DH" o "uso hospitalario-H") se realizase en el hospital<sup>1</sup>. Esta actividad asistencial justificó la apertura de las consultas externas generales de atención farmacéutica, atendidas por farmacéuticos especialistas en farmacia hospitalaria. En la gran mayoría de los hospitales, uno o varios farmacéuticos a tiempo total, atienden a pacientes con diversas patologías como artropatías, cardiopatías, insuficiencia renal, leucemias, esclerosis múltiple, etc.

Una AF al paciente externo de calidad, que proporcione valor añadido y que promueva los resultados en salud, debe centrarse en el paciente, gestionar su cronicidad, orientarse por procesos asistenciales, garantizar una continuidad asistencial y fundamentarse en los criterios propuestos por las sociedades científicas de referencia<sup>2,9</sup>. Por tanto, es deseable que los pacientes externos sean atendidos en consultas externas por farmacéuticos superespecializados en patologías y áreas terapéuticas específicas, integrados y coordinados con el equipo asistencial y que promuevan una continuidad asistencial intra y extrahospitalaria. Este modelo de atención farmacéutica centrada en pacientes con determinadas patologías y en colaboración con el resto del equipo asistencial ya ha demostrado en estudios de máxima evidencia científica muy buenos resultados clínicos, económicos y humanísticos tanto en atención primaria (AP) como en atención especializada<sup>10-19</sup>, pero ha sido poco evaluado desde la perspectiva de consulta externa del servicio de farmacia.

Hasta el año 2010, el Servicio de Farmacia del hospital (SFH) disponía de tres consultas externas generales y 6 consultas externas monográficas. Pero, en base a lo anteriormente expuesto, realizó una reestructuración estratégica y organizativa por procesos, para proporcionar una AF continuada bajo la responsabilidad de farmacéuticos superespecializados en áreas clínicas o farmacoterapéuticas. Este cambio estratégico llevó a la potenciación de las Consultas Externas Monográficas de AF (CEMAFs), con el propósito de mejorar la atención farmacéutica al paciente externo, tanto desde la perspectiva asistencial del Servicio de Farmacia, como desde la perspectiva del paciente.

Dado que hasta la fecha no se han publicado resultados en este ámbito, se ha llevado a cabo este estudio cuyo objetivo es describir el modelo organizativo, evaluar la calidad asistencial y conocer la satisfacción percibida por los pacientes externos con la implantación de las CEMAFs.

## Método

Las CEMAFs se integran en un SFH de un hospital de referencia con 1.500 camas para un área sanitaria de 550.000 habitantes; anualmente proporciona AF a 45.000 pacientes ingresados, 2.500 pacientes del hospital de día y 9.000 pacientes externos, lo que supone un total de 45.000 consultas aproximadamente.

El modelo asistencial se basó, a nivel de atención farmacéutica, en que cada farmacéutico fuese responsable de los pacientes de un área clínico-terapéutica determinada, tanto si se encuentran ingresados, en el hospital de día como en consulta externa, dedicando un tiempo parcial de su jornada a cada ámbito asistencial. A nivel asistencial el modelo de consulta externa se basó en la apertura de las CEMAFs a cargo de cada uno de los farmacéuticos y una serie de mejoras organizativas que se describen a continuación.

En una primera fase se evaluó la actividad prevista en cada CEMAF para diseñar el cronograma de apertura de cada una de las consultas, los recursos materiales y humanos requeridos; se realizó en base a datos histó-

record was of 2.3% vs. 9.81% ( $p < 0,0001$ ), and the overall satisfaction perceived by the patients was  $6.63 \pm 2.36$  vs.  $9.16 \pm 1.27$  ( $p < 0,01$ ).

**Conclusions:** The model of Specialized Pharmaceutical Care Hospital Outpatient Clinics exposed, focused on the patient and with continuity of care, has improved the quality of care and the quality perceived by the patients and it's in optimal conditions to investigate its contribution on health outcomes and on the health system through a better quality, safety and efficiency of pharmacotherapy.

ricos de actividad de la CE general de origen obtenida del cuadro de mandos del SFH, del sistema de información de prescripción y dispensación de medicamentos a pacientes externos y de la previsión del tiempo requerido en cada consulta. Esto permitió definir el número de horas/semana y de días/semana de cada CEMAF.

El siguiente paso fue gestionar con el Servicio de Admisión del hospital la codificación de cada *agenda* de CEMAF, farmacéutico responsable, horario de apertura, número de citas/día, días de apertura, prestaciones (tipo de actividad) y fecha de apertura. Se definieron 5 prestaciones básicas: primera visita, visita sucesiva, teleconsulta, ensayo clínico y homologación sanitaria de recetas. La codificación, cronograma de apertura, principales diagnósticos de los pacientes y tiempo de atención semanal de cada una de ellas se muestran en la tabla 1.

Salvo necesidad de AF urgente, los pacientes son atendidos previa cita, tanto en visitas de inicio como sucesivas, registrándolos en el sistema de información corporativo *Sigma*<sup>®</sup>. El paciente acredita su presencia en sala de espera mediante la introducción de su tarjeta sanitaria en un "cajero automático" (sistema de información *Chronos*<sup>®</sup>) y el farmacéutico avisa entonces al paciente para que acuda a la sala de consulta mediante una señal acústica y una imagen en pantalla, mediante el programa informático. Finalmente, el farmacéutico registra en *Chronos*<sup>®</sup> tanto los pacientes citados y atendidos como los no atendidos (y justificación predefinida de no atención).

Se instaló un sistema automatizado de dispensación para pacientes externos (SAD), *Rowa*<sup>®</sup>, integrado con el sistema de prescripción electrónica y con el sistema de gestión del SFH, que dispone el medicamento/s en la sala de consulta mediante una cinta transportadora desde el almacén robotizado y genera el descuento de las unidades dispensadas del stock. Se implantó un sistema de identificación por radiofrecuencia (RFID) que, con el etiquetado de cada envase con RFID o DataMatrix y a través de un lector de etiquetas, identifica al paciente y al medicamento, con lote y caducidad, transcribiendo esta información a un sistema de información y mejorando la seguridad del acto de la dispensación.

La AF en las CEMAFs se desarrolló siguiendo un procedimiento normalizado de trabajo (PNT) que incluyó, entre otros aspectos, las actividades básicas que el farmacéutico debe realizar en consulta externa: validación de la prescripción, análisis de las interacciones y de los potenciales efectos adversos, información de medicamentos, promoción y valoración de la adherencia, documentación de la AF y coordinación con el médico especialista y con el farmacéutico de AP. La AF proporcionada en las CEMAFs por el farmacéutico se documentó en la historia clínica electrónica *Ianus*<sup>®</sup>, mediante el "curso clínico". Además, el SFH en colaboración con el servicio de informática del hospital y los servicios médicos correspondientes, desarrollaron sistemas de monitorización (SiMON) para el seguimiento de pacientes VIH y/o VHC en las CEMAFs correspondientes.

Se estableció un sistema de teleconsulta, con o sin dispensación de medicamentos a domicilio, y un protocolo de coordinación interhospitalaria para visitas sucesivas de pacientes estables, aprobado por la Dirección del Hospital y en base a la legislación vigente. Los pacientes tienen que cumplir los criterios de inclusión y exclusión acordados con el equipo clínico responsable de los mismos y firmar un consentimiento informado.

En Junio de 2015 se implantó una plataforma informática de interconsulta bidireccional entre farmacéuticos de AP y atención hospitalaria (AH) del área sanitaria. Canaliza las interconsultas hacia el farmacéutico responsable, codifica al paciente anonimadamente, dispone de un sistema de alertas de emisión, y estandariza el motivo de consulta y su resultado.

El desarrollo de las CEMAFs a cargo de farmacéuticos superespecializados paralelamente a su responsabilidad en áreas clínico-terapéuticas específicas, requirió una formación continuada post-especialización con



**Tabla 1.** Descripción de las Consultas Monográficas y tiempo de atención.

Fecha apertura	CEMAF	Diagnóstico principal	Días/semana	Horas/semana
Agosto 1994	AFR6 VIH-SIDA <sub>1</sub>	VIH/SIDA	5	12
Agosto 1994	AFR5 Farmacocinética/Farmacogenética	Trasplantes	5	10
Febrero 2000	BFR1 Oncología <sub>2</sub>	Neoplasias órganos sólidos	5	25
Febrero 2000	BFR2 Pediatría/Obstetricia	Patologías pediátricas y obstétricas	5	25
Diciembre 2000	AFR3 Nutrición Enteral Domiciliaria	Desnutrición proteico-calórica	5	10
Enero 2002	MFR2 Dermatología	Artritis psoriásica	1	4
Octubre 2011	AFR 7 Neurología	EM. ELA. Narcolepsia	5	10
Enero 2012	AFR8 Digestivo/Reumatología	EII. Artropatías	4	12
Junio 2013	AFR 9 Ensayos Clínicos	Según Unidad Clínica de origen	5	15
Octubre 2013	AFR 10 Neumología	Trasplante pulmonar. FQ. HPP.	4	4
Octubre 2014	AFR 11 Urología	Cáncer próstata pre-quimioterapia	1	2
Abril 2015	AFR 12 Oftalmología	Diversas patologías oftalmológicas	5	5
Abril 2015	AFR 13 Hepatología	Hepatitis B. Hepatitis C. HCC.	5	15
Julio 2015	AFR 14 Hematología	Linfomas, leucemias, mielomas, TMO.	5	10
Abril 2016	AFR 15 Cardiología	Patología cardíaca	1	2

<sub>1</sub>: Hasta Abril 2015 (fecha apertura AFR13), incluía pacientes VHB y VHC. <sub>2</sub>: Hasta Julio 2015 (fecha apertura AFR14), incluía pacientes hematológicos.  
 EM: esclerosis múltiple. ELA: esclerosis lateral amiotrófica. EII: enfermedad inflamatoria intestinal. FQ: fibrosis quística. HPP: hipertensión pulmonar primaria.  
 HCC: hepatocarcinoma. TMO: trasplante médula ósea.

el objetivo de alcanzar las competencias específicas para atender a los pacientes externos; entre otras actividades formativas, se promovió la obtención de la certificación BPS (Board Pharmacy Specialities), másteres universitarios y cursos de entrevista clínica.

La evaluación de la calidad asistencial de este modelo de CEMAFs se realizó mediante un análisis retrospectivo de la actividad asistencial en tres períodos, años 2010, 2013 y 2016, justificado en que son años que representan la fase previa a la potenciación del modelo, fase intermedia y fase actual (en función del porcentaje de consultas realizadas en CEMAFs con respecto al total de consultas realizadas). La actividad asistencial en cuanto a número de pacientes atendidos, primeras visitas, visitas sucesivas y pacientes en teleconsulta se han extraído de los sistemas de información descritos. Se han evaluado tres variables de calidad asistencial: porcentaje de cumplimiento de cita previa, tiempo de espera de los pacientes y porcentaje de documentación de la AF en historia clínica. El análisis estadístico descriptivo muestra porcentajes y medias con desviaciones estándar; y la inferencia sobre los parámetros de dos poblaciones con medias independientes se realizó mediante la prueba *t de Student* y sobre los parámetros de dos poblaciones con proporciones independientes mediante la prueba de chi cuadrado de Pearson, para un nivel de confianza del 95%. Se ha utilizado el programa estadístico *Epidat 4.2*.

La calidad percibida por el paciente externo en CEMAF se evaluó cada año del estudio mediante encuesta de satisfacción (figura 1). A través de un muestreo aleatorio estratificado se calculó el tamaño muestral necesario con una seguridad del 95%, un porcentaje de pérdidas del 30% y una precisión del  $\pm 6\%$  para todo el hospital. Se realizó una comparación de medias, en cada uno de los años, en las variables de organización, atención farmacéutica y grado de satisfacción global del paciente externo en los años de la encuesta, mediante el estadístico *t de Student*, con un intervalo de confianza del 95% y para varianzas iguales, utilizando cálculo de estadísticos descriptivos con el programa informático *Epidat 4.2*.

## Resultados

Hasta 2016 se abrieron un total de 15 CEMAFs atendidas por 18 farmacéuticos a tiempo parcial, reduciéndose a 2 las CE generales para patologías de baja prevalencia o pacientes estables derivados desde las CEMAFs. 6 salas de consulta garantizan la privacidad y confidencialidad y con acceso todos los sistemas de información del hospital. El tiempo total de AF en CEMAFs se ha ido incrementando conforme se han abierto, siendo en el año 2016 de 161 horas/semana, lo que supone aproximadamente un 26% del tiempo medio diario de los farmacéuticos. El número de

pacientes atendidos en consulta externa ha sido de 7.750 en 2010, 7.261 en 2013 y 9.690 en 2016 y el número de consultas realizadas ha sido de 33.641, 32.926 y 45.129 respectivamente. El porcentaje de consultas atendidas en CEMAFs con respecto a las consultas totales realizadas, se han incrementado significativamente entre esos años, siendo del 9,4% en 2010, 27,6% en 2013 y 72,7% en 2016 ( $p < 0,0001$ ). Datos actualizados a fecha 2016 en relación número total de consultas por agenda, tiempo de consulta programado para primeras y sucesivas visitas, relación de número de consultas sucesivas/primeras, porcentaje de cumplimiento de cita previa y tiempo medio de espera desde la hora de citación se muestran en la tabla 2. Durante 2016 se han realizado 475 teleconsultas correspondientes a 60 pacientes en las CEMAF AFR6 y AFR13 (9,6% del total de consultas sucesivas realizadas) y se han incluido 33 pacientes en el programa de coordinación inter-hospitalario (los años 2010 y 2013 no estaban activos estos programas) lo que supone un 85% de los candidatos. El grado de utilización del SAD alcanza un 75,6% de las CEMAFs.

En relación a la utilización de los sistemas de información hospitalarios y del SFH, la documentación de la AF proporcionada en curso clínico de la historia clínica informatizada por parte del farmacéutico responsable fue del 2,3% en 2010, 3,8% en 2013 y 9,81% en 2016 ( $p < 0,0001$ ). En SiMON-VC, durante el año 2016, se han incluido 335 pacientes con 1.433 seguimientos, durante los cuales se han generado 1.825 eventos (637 de efectividad, 886 de seguridad y 302 de interacciones clínicamente significativas). Durante el primer año de implantación, se han realizado un total de 321 e-Interconsultas, 110 derivadas de las CEMAF hacia AP, motivadas principalmente por la necesidad de monitorización farmacoterapéutica del paciente (65%), incorrecta dosificación (10%) y adherencia al tratamiento (10%).

Los porcentajes de cumplimiento de cita previa fueron del 61,3% en 2010, 78,2% en 2013 y 88,8% en 2016 ( $p < 0,0001$ ). El tiempo medio de espera de los pacientes que desde la hora de citación hasta la hora de llamada a la sala de consulta fue de  $27,6 \pm 12,1$  minutos en 2010,  $12,7 \pm 8,1$  minutos en 2013 y  $12,1 \pm 5,4$  minutos en 2016 ( $p < 0,0001$ ).

La formación específica de los farmacéuticos responsables de las CEMAFs, se ha cumplimentado mediante la obtención de tres BPS (dos en oncohematología y uno en nutrición hospitalaria) y dos másteres universitarios (patologías víricas). Además se han acreditado las actividades docentes de formación continuada del servicio de farmacia para profesionales sanitarios desde el año 2015.

Los resultados de calidad percibida por los pacientes externos se muestran en la figura 2, con diferencias estadísticamente significativas entre to-

	PUNTUACIÓN (0-10)
<b>En relación con la Organización</b>	
1. Comodidad del horario de atención a pacientes	
2. Tiempo de espera en ser atendido	
3. Utilidad de la información recibida por parte del auxiliar en el mostrador de recepción	
4. Correcta identificación del personal	
5. Privacidad percibida en el despacho de consulta de AF	
6. Limpieza de las consultas del Servicio de Farmacia	
7. Satisfacción con el trato recibido en el mostrador por parte del personal auxiliar	
<b>En relación con la Atención Farmacéutica recibida por parte del farmacéutico</b>	
8. Satisfacción con la información recibida por parte del personal farmacéutico	
9. Satisfacción con el trato recibido por parte del personal farmacéutico de la farmacia	
10. Tiempo que le dedicó el personal farmacéutico	

Figura 1. Modelo Encuesta de Satisfacción al Paciente Externo.

dos los años y variables ( $p < 0,01$ ), excepto en satisfacción global entre los años 2013 y 2016 ( $p = 0,54$ ).

## Discusión

La AF en consulta monográfica en el SFH ha experimentado durante los últimos años un desarrollo muy importante tanto desde el punto de vista cualitativo como cuantitativo en nuestro SFH, ya que requiere un porcentaje significativo del tiempo asistencial farmacéutico, con un elevado grado de implantación con respecto al número total de consultas atendidas. La AF al paciente oncológico, pediátrico-obstetricia, VIH, con nutrición enteral domiciliaria y pacientes con artropatías/enfermedad inflamatoria intestinal con agentes biológicos suponen casi la mitad de las consultas realizadas y el global de las consultas realizadas en CEMAFs supone ya tres cuartas partes de las consultas totales realizadas.

Un aspecto fundamental en el desarrollo de las CEMAFs ha sido su integración en los sistemas de información hospitalarios del Servicio de Admisión, que además de la posibilitar toda la gestión organizativa y asistencial ha permitido obtener los indicadores de actividad y de calidad asistencial. La cita previa ha permitido al farmacéutico conocer los pacientes que tiene programados en su consulta cada día (especialmente en una primera visita) y preparar con antelación a la apertura de la consulta, las actividades de AF requeridas para cada paciente; además ha permitido identificar a los pacientes incumplidores de cita previa, proceder a una recitación para minimizar el incumplimiento terapéutico e informar y coordinar con el equipo médico las medidas oportunas en cada caso; tal y como se desprende de los resultados, la sucesiva implantación de las CEMAFs ha derivado en una mejora significativa de este indicador de calidad asistencial en los años analizados. Pocos estudios han evaluado esta variable aplicada a la AF en SFH<sup>20,21</sup>, ni existen indicadores de calidad validados que la midan, por lo que resulta difícil realizar una valoración de estos resultados mediante el establecimiento de comparaciones, si bien los resultados obtenidos se consideran como muy satisfactorios. En relación al tiempo de espera, es muy inferior al objetivo de calidad propuesto desde el año 2012 en el SFH (25 minutos). En todo caso, los excelentes resultados obtenidos en la encuesta al paciente externo del año 2016 en relación con la organización (ítems 1-7), indican un alto grado de satisfacción con la planificación y organización de las CEMAFs.

La implantación de las CEMAFs ha potenciado significativamente la documentación de la AF, si bien este es un aspecto claramente mejorable en nuestro SFH ya que su índice de cumplimiento es bajo, por lo que será un objetivo estratégico del SFH para los próximos años.

La continuidad asistencial y la accesibilidad al tratamiento farmacológico se han venido potenciando desde las CEMAFs, mediante la implantación de la plataforma e-Interconsulta<sup>22</sup>, la teleconsulta y los protocolos de coordinación interhospitalaria. Un número considerable de pacientes ya se están beneficiando de estos programas, que permiten la provisión de una AF igual que la presencial, con las ventajas obvias para el paciente tanto a nivel de conciliación de la vida familiar y laboral como ahorro de costes de desplazamiento<sup>23,26</sup>. Se hace necesario realizar una encuesta específica sobre este grupo de pacientes que mida su grado de satisfacción.

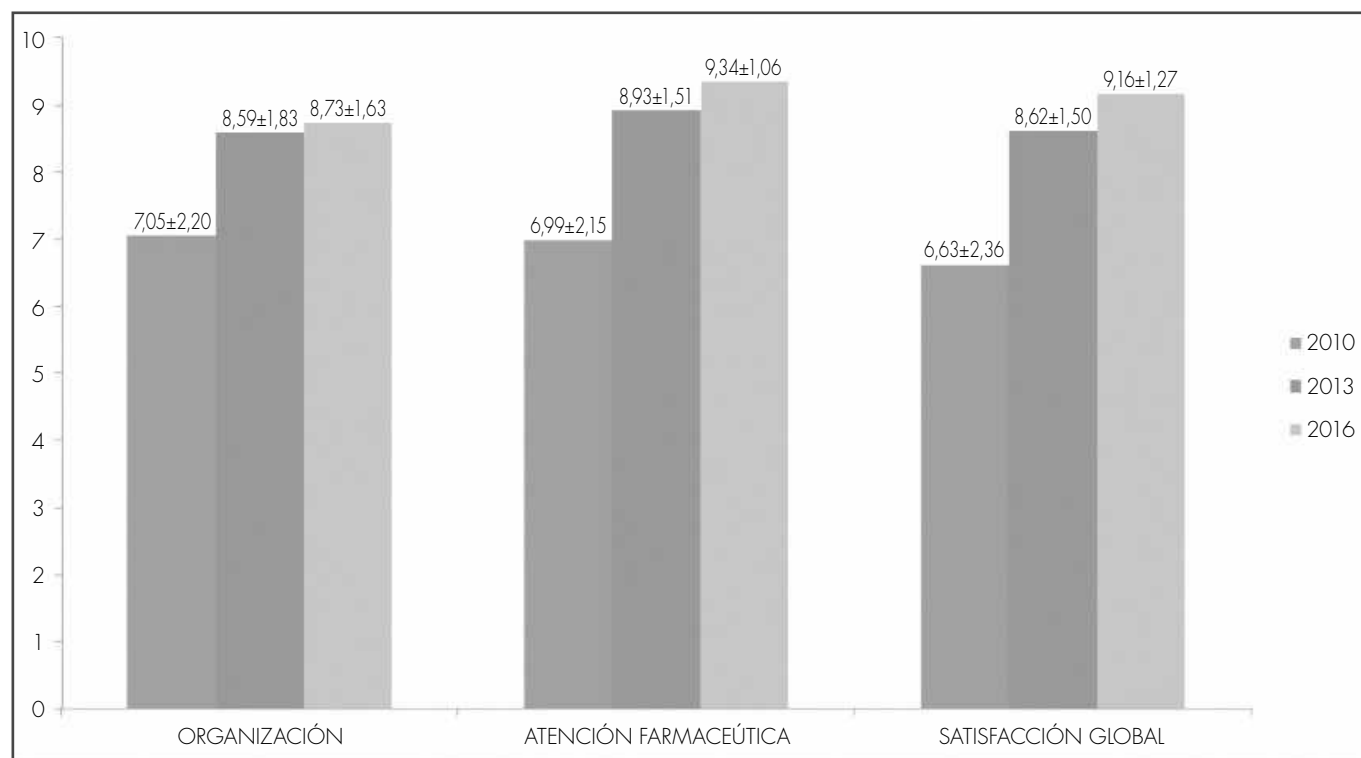
Los resultados a nivel de calidad percibida por el paciente externo con el desarrollo de las CEMAFs son muy satisfactorios. Tanto a nivel organizativo, como de atención farmacéutica y de satisfacción global, se obtienen índices muy elevados conforme se van incrementado el porcentaje de consultas monográficas que se realizan, por lo que consideramos muy adecuada la estructura y procedimientos establecidos además de que una relación de visibilidad continuada con los pacientes redundará en una mejor percepción de la AF en consulta externa.

La limitación principal de este estudio es que no se evalúa la repercusión de las CEMAFs sobre los resultados en salud, objetivo explícitamente perseguido por los farmacéuticos hospitalarios para demostrar el valor añadido de su actividad asistencial y demostrado distintos grupos de pacientes o sobre determinados procesos patológicos<sup>27,28</sup>. Pero al mismo tiempo es una oportunidad para que los farmacéuticos responsables de cada consulta monográfica puedan plantear estudios que midan la repercusión de su trabajo en la salud de la población atendida mediante en estudios clínicos prospectivos.

Como líneas de futuro, además de la investigación de resultados en salud, las CEMAFs se encuentran en una buena posición para desarrollar el Mapa Estratégico de Atención Farmacéutica al Paciente Externo de la SEFH - Mapex<sup>29</sup>, que pretende establecer el marco y las actuaciones que permitan a los farmacéuticos especialistas en farmacia hospitalaria anticiparse a las necesidades de estos pacientes con el objetivo último de contribuir de manera eficaz a la consecución de

**Tabla 2.** Consultas anuales, tiempo de consulta por prestación, relación sucesivas/primeras visitas, cumplimiento de cita previa y tiempo de espera por CEMAF. Año 2016.

CEMAF	Número de consultas totales	Tiempo primera visita (min)	Tiempo visita sucesiva (min)	Relación sucesivas/primera	Cumplimiento cita previa	Tiempo de espera (min.)
AFR3 Nutrición Enteral Domiciliaria	3.203	8	8	5,6	76%	21
AFR5 Farmacocinética/Farmacogenética	267	10	10	0,8	96%	18
AFR6 VIH-SIDA	3.648	10	5v	22,6	87%	15
AFR7 Neurología	2.118	15	6	16,9	93%	12
AFR8 Digestivo/Reumatología	2.674	15	6	22,1	89%	13
AFR 9 Ensayos Clínicos	1.693	20	12	6,3	98%	19
AFR10 Neumología	1.226	10	5	15,6	84%	4
AFR11 Urología	401	20	7	9,0	97%	10
AFR12 Oftalmología	521	30	30	1,4	96%	5
AFR13 Hepatología	1.741	15	10	4,5	94%	12
AFR14 Hematología	1.539	20	7	9,8	86%	9
AFR15 Cardiología	95	15	7	7,6	81%	5
BFR1 Oncología	6.026	10	5	5,6	96%	11
BFR2 Pediatría/Obstetricia	6.915	10	5	2,5	76%	7
MFR2 Dermatología	797	15	10	18,0	83%	21



**Figura 2.** Resultado encuesta satisfacción paciente externos en 2010, 2013 y 2016.

resultados en salud y a la sostenibilidad del sistema. Y dentro de este plan estratégico, integrar en la AF el Modelo de Selección y Atención Farmacéutica al Paciente Crónico<sup>30</sup>, con el objetivo de identificar aquellos pacientes crónicos que más se pueden beneficiar de determinadas intervenciones de AF para la obtención de mejores resultados en salud y establecer intervenciones orientadas a las características específicas de cada paciente. Asimismo, el modelo presentado puede servir como base para el desarrollo del modelo CMO (Capacitación, Motivación, Oportunidad) recientemente propuesto para aportar valor desde nuestra

actividad profesional tanto a los pacientes, en función de sus necesidades, como al sistema sanitario<sup>31</sup>.

Como conclusión final, consideramos que el desarrollo de las Consultas Externas Monográficas de Atención Farmacéutica en un Servicio de Farmacia de Hospital, basado en la integración en los sistemas de información del hospital, en la formación y capacitación del farmacéutico, de sus alianzas asistenciales en equipos multidisciplinares y en la orientación de una atención farmacéutica continuada, mejoran los resultados organizativos y de calidad percibida por los pacientes externos y que, de la mano de las

líneas estratégicas planteadas, deben demostrar su aportación sobre los resultados en salud del paciente a través de una mejor calidad, seguridad y eficiencia de la farmacoterapia.

## Financiación

Sin financiación.

## Agradecimientos

María Luisa Muñio Quintana, como coordinadora de la Oficina Central de Citación del Hospital, por su ayuda en la planificación y organización de las agendas de citación de las consultas monográficas del servicio de farmacia.

Francisco Javier Broullon Molanes, como responsable de los Sistemas de Información Hospitalarios relativos a los programas de citación de los pacientes externos y gestión de sala de espera.

María Calvín Lamas y Begoña Feal Cortizas, como coordinadoras de calidad del Servicio de Farmacia, como responsables de la evaluación de la calidad percibida por los pacientes.

## Conflicto de intereses

Sin conflicto de interés.

## Bibliografía

1. Circular 12/91, de 17 de abril, de 1992, de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios. Cambio de ámbito de prescripción y dispensación en distintas especialidades farmacéuticas. Prosereme V. [Consultado 02/10/2017]. Disponible en: <http://www.ub.edu/legmh/disposici/cir1291.htm>
2. American Society Health-System Pharmacists. The Consensus of the Pharmacy Practice Model Summit. *Am J Health-Syst Pharm.* 2011;68(12):1148-52. DOI: 10.2146/ajhp110060
3. Wiedenmayer K, Summers R, Mackie CA, Gous AGS, Everard M, Tromp D. Desarrollo de la práctica de farmacia centrada en la atención del paciente. 1.ª ed. Ginebra: Federación Internacional Farmacéutica y Organización Mundial de la Salud; 2006.
4. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Plan Estratégico de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria sobre Atención Farmacéutica al Paciente Crónico. 1.ª ed. Madrid: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; 2012. Depósito legal: M-28819-2012. ISBN: 978-84-695-4474-7.
5. Buxton JA, Babbitt RM, Clegg CA, Durley SF, Epplen KT, Marsden LM *et al.* ASHP guidelines: Minimum standard for ambulatory care pharmacy practice *Am J Health-Syst Pharm.* 2015;72(14):1221-36. DOI: 10.2146/sp150005
6. Helling DK, Johnson SG. Defining and advancing ambulatory care pharmacy practice: It is time to lengthen our stride. *Am J Health-SysPharm.* 2014;71(16):1348-56. DOI: 10.2146/ajhp140076
7. Blackburn DF, Yakiwchuk E, JorgensEn D, Mansell KD. Proposing a redefinition of pharmaceutical care. *Ann Pharmacother.* 2012;46(3):447-9. DOI: 10.1345/aph.1Q585
8. Calvo-Hernández MV, Alós-Almiñana M, Giráldez-Deiro J, Inaraja-Bobo MT, Navarro-Ruiz A, Nicolás-Picó J. Bases de la atención farmacéutica en Farmacia Hospitalaria. *Farm Hosp.* 2006;30(2):120-3. DOI:10.1016/S1130-6343(06)73957-5
9. Baldominos G, Castillo I. Comisión de Normas y Procedimientos de la SEFH. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Recomendaciones para el desarrollo de Atención Farmacéutica a pacientes externos (Sin Dispensación). [Monografía en Internet]. Madrid: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; 2002. [Consultado 02/10/2017]. Disponible en: [http://www.sefh.es/normas/Pacientes\\_externos.pdf](http://www.sefh.es/normas/Pacientes_externos.pdf)
10. Carter BL, Ardery G, Dawson JD *et al.* Physician and pharmacist collaboration to improve blood pressure control. *Arch Intern Med.* 2009;169(21):1996-2002. DOI:10.1001/archinternmed.2009.358
11. Weber CA, Ernst ME, Sezate GS *et al.* Pharmacist-physician comanagement of hypertension and reduction in 24-hour ambulatory blood pressures. *Arch Intern Med.* 2010;170(18):1634-9. DOI: 10.1001/archinternmed.2010.349
12. Chisholm-Burns MA, Kim Lee J, Spivey CA *et al.* U.S. pharmacists' effect as team members on patient care: systematic review and meta-analyses. *Med Care.* 2010;48(10):923-33. DOI:10.1097/MLR.0b013e3181e57962
13. Bunting BA, Cranor CW. The Asheville project: long-term clinical, humanistic, and economic outcomes of a community-based medication therapy management program for asthma. *J Am Pharm Assoc.* 2006;46(2):133-47. DOI: 10.1331/154434506776180658
14. Merenich JA, Olson KL, Delate T *et al.* Mortality reduction benefits of a comprehensive cardiac care program for patients with occlusive coronary artery disease. *Pharmacotherapy.* 2007;27(10):1370-8. DOI: 10.1592/phco.27.10.1370
15. Witt DM, Sadler MA, Shanahan RL *et al.* Effect of a centralized clinical pharmacy anticoagulation service on the outcomes of anticoagulation therapy. *Chest.* 2005;127(5):1515-22. DOI: 10.1378/chest.127.5.1515.
16. Pai AB, Boyd A, Depczynski J *et al.* Reduced drug use and hospitalization rates in patients undergoing hemodialysis who received pharmaceutical care: a 2-year, randomized, controlled study. *Pharmacotherapy.* 2009;29(12):1433-40. DOI:10.1592/phco.29.12.1433.23
17. Isets BJ, Buffington DE, Carter BL, Smith M, Polgreen LA, James PA. Evaluation of Pharmacists' Work in a Physician-Pharmacist Collaborative Model for the Management of Hypertension. *Pharmacotherapy.* 2016;36(4):374-84. DOI:10.1002/phar.1727
18. Carrion JA, Gonzalez-Colominas E, García Retortillo M, Cañente N, Cirera I, Coll S *et al.* A multidisciplinary support programme increases the efficiency of pegylated interferon alfa-2a and ribavirin in hepatitis C. *J Hepatol.* 2013;59(5): 926-33. DOI: 10.1016/j.jhep.2013.06.019
19. Domingues EA, Ferrit-Martín M, Calleja-Hernández MÁ. Impact of pharmaceutical care on cardiovascular risk among older HIV patients on antiretroviral therapy. *Int J Clin Pharm.* 2017;39(1):52-60. DOI: 10.1007/s11096-016-0387-1
20. Ahmed Z, Elmekawy TY, Bates S. Developing an efficient scheduling template of a chemotherapy treatment unit: A case study. *AMJ.* 2011;4(10):575-88. DOI:10.4066/AMJ.2011.837
21. Sánchez-Castellón A, Domingo-Ruiz MA, Salas-Martí E, González-Ponce CM. Cumplimiento y aceptación de cita previa a pacientes externos. Comunicación al 54 Congreso Nacional de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. [fecha de consulta 02/10/2017]. Disponible en: <http://www.sefh.es/54congresolInfo/documentos/posters/311.pdf>
22. García-Queiruga M, Margusino-Framiñán L, Martín-Herranz I, Gutiérrez-Estoa M, Capitán-Guarnizo J, Güeto-Rial X, Silva-Tojo A. Implementation of an e-Interconsultation system between a Hospital Pharmacy Service and Primary Care Pharmacy Units in a health area. *Farm Hosp.* 2017;41(2):270-82. DOI:10.7399/fh.2017.41.2.10695
23. León A, Cáceres C, Fernández E, Chausa P, Martín M, Codina C *et al.* A new multidisciplinary home care telemedicine system to monitor stable chronic human immunodeficiency virus-infected patients: a randomized study. *PLoSOne.* 2011;6(1):e14515. DOI: 10.1371/journal.pone.0014515

## Aportación a la literatura científica

Este trabajo presenta la estructura y procedimientos, analiza la calidad asistencial y evalúa la calidad percibida de un nuevo modelo organizativo de consultas externas monográficas de atención farmacéutica de un servicio de farmacia hospitalario, centrado en el paciente y en la continuidad asistencial. Este modelo demuestra mejorar la calidad asistencial y la satisfacción global de los pacientes externos, mediante la atención por farmacéuticos super-especializados en patologías y terapéuticas específicas, la coordinación con el resto del equipo asistencial, la integración en los sistemas de información hospitalarios, el seguimiento de procedimientos normalizados de trabajo, la telefarmacia, la robotización y la documentación de la atención farmacéutica.

Los resultados muestran la posibilidad de realizar una reorganización asistencial que permita a farmacéuticos con conocimientos específicos en un área terapéutica específica realizar una atención farmacéutica continua desde la hospitalización hasta consulta externa u hospital de día. A nivel de investigación, este modelo puede considerarse la base para conocer la repercusión de la atención farmacéutica especializada sobre los resultados de salud. Y, a nivel de política sanitaria, plantea la posibilidad de un cuidado continuo del paciente desde el punto de vista farmacoterapéutico que debe completarse con un seguimiento adecuado por parte de farmacéuticos de atención primaria o comunitarios.

24. Keeys C, Kalejaiye B, Skinner M, Eimen M, Neuffer J, Sidbury G. Pharmacist-managed inpatient discharge medication reconciliation: a combined onsite and telepharmacy model. *Am J Health Syst Pharm.* 2014;71(24):2159-66. DOI: 10.2146/ajhp130650
25. San José B, Gil MA, Figuero MP. Atención farmacéutica y envío domiciliario de medicación a pacientes con leucemia mieloide crónica. *Farm Hosp.* 2015;39(1):13-22. DOI: 10.7399/fh.2015.39.1.7860
26. Lal R, Hillerdal GN, Shah RN, Crosse B, Thompson J, Nicolson N *et al.* Feasibility of home delivery of pemetrexed in patients with advanced non-squamous non-small cell lung cancer. *Lung Cancer.* 2015;89(2):154-60. DOI: 10.1016/j.lungcan.2015.05.003
27. Opsomer MA, Anota A, Noblot-Rossignol M, Bonnetain F, Pernot C, Chretien ML *et al.* Impact of pharmaceutical intervention on quality of life and coping strategies in patients with haematological malignancies. *Ann Pharm Fr.* 2016 Nov;74(6):439-447. DOI: 10.1016/j.pharma.2016.03.007
28. Delgado-Silveira E, Fernández-Villalba EM, García-Mina Freire M, Albiñana Pérez MS, Casajús Lagranja MP, Peris Martí JF. Impacto de la Intervención Farmacéutica en el tratamiento del paciente mayor pluripatológico. *Farm Hosp.* 2015;39(4):192-202. DOI: 10.7399/fh.2015.39.4.8329
29. Morillo Verdugo R, Sáez de la Fuente J, Calleja Hernández MA. MAPEX: mirar profundo, mirar lejos. *Farm Hosp.* 2015;39(4):189-91. DOI: 10.7399/fh.2015.39.4.9407
30. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Modelo de selección y atención farmacéutica de pacientes crónicos de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Madrid: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; 2013. Depósito legal: M-25474-2013. ISBN: 978-84-695-8597-9.
31. Morillo Vergudo R, Calleja Hernández MA. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. El modelo CMO en consultas externas de Farmacia Hospitalaria. Badalona: EuromediceVivactis; 2016. Depósito legal: M-40773-2016. ISBN: 978-84-608-6548-3.

**How to cite this article:**

• Margusino-Framiñán L, Cid-Silva P, Martínez-Roca C,  
• García-Queiruga M, Fernández-Gabriel E, Mateos-Salvador M, et al.  
• Implementation of Specialized Pharmaceutical Care Hospital Outpatient  
• Clinics in a Hospital Pharmacy Department.  
• Farm Hosp. 2017;41(6):660-666.



ORIGINALS

Bilingual edition english/spanish

## Implementation of Specialized Pharmaceutical Care Hospital Outpatient Clinics in a Hospital Pharmacy Department

### Implantación de Consultas Externas Monográficas de Atención Farmacéutica en un Servicio de Farmacia Hospitalaria

Luis Margusino-Framiñán, Purificación Cid-Silva, Cristina Martínez-Roca, Marta García-Queiruga, Elena Fernández-Gabriel, María Mateos-Salvador, María Teresa Rabuñal-Álvarez, María Isaura Pedreira-Vázquez, Isabel Marfín-Herranz

Pharmacy Department, Complejo Hospitalario Universitario A Coruña, A Coruña. Spain.

**Author of correspondence**

Luis Margusino-Framiñán  
Servicio de Farmacia.  
Complejo Hospitalario  
Universitario A Coruña.  
C/ As Xubias 84. A Coruña.

Correo electrónico:  
luis.margusino.framinan@sergas.es

Recibido el 14 de febrero de 2017;  
aceptado el 10 de julio de 2017.

DOI: 10.7399/fh.10771

### Abstract

**Objective:** To describe the organization of patient care into Specialized Pharmaceutical Care Hospital Outpatient Clinics in a Hospital Pharmacy Department, to evaluate their healthcare quality, and the quality perceived by outpatients.

**Method:** A retrospective observational study in a High-Level Hospital Pharmacy Department during three periods (years 2010, 2013 and 2016); description of the organization at the levels of structure, human resources, material resources and working procedures; evaluation of healthcare quality through the analysis of three variables in terms of procedure: prior appointment compliance, waiting time and documentation of pharmaceutical care; evaluation of quality perceived by outpatients through a satisfaction survey; comparative statistical analysis of means (Student's t) and proportions (Pearson's chi square).

**Results:** Fifteen (15) specialized outpatient clinics were opened and managed by 18 pharmacists; between the initial and final periods of the study (2010 vs. 2016), the compliance with previous appointments was of 61.3% vs. 88.8% ( $p < 0.001$ ), waiting time was  $27.6 \pm 12.1$  vs.  $12.1 \pm 5.4$  minutes ( $p < 0.0001$ ), documentation of pharmaceutical care in the clinical

### Resumen

**Objetivo:** Describir la organización asistencial de Consultas Externas Monográficas de Atención Farmacéutica de un Servicio de Farmacia Hospitalaria, evaluar su calidad asistencial y la calidad percibida por los pacientes externos.

**Método:** Estudio observacional retrospectivo en un servicio de farmacia de un hospital de nivel terciario durante tres periodos (años 2010, 2013 y 2016); descripción de la organización asistencial a nivel de estructura, recursos humanos, recursos materiales y procedimientos de trabajo; evaluación de la calidad asistencial mediante el análisis de tres variables de procedimiento: cumplimiento cita previa, tiempo de espera y documentación de la atención farmacéutica; evaluación de la calidad percibida por los pacientes externos mediante encuestas de satisfacción; análisis estadístico comparativo de medias (t Student) y proporciones (chi cuadrado Pearson).

**Resultados:** 15 consultas monográficas abiertas atendidas por 18 farmacéuticos; entre el período inicial y el período final del estudio (2010 vs. 2016) el cumplimiento de cita previa fue del 61,3% vs. 88,8% ( $p < 0.001$ ), el tiempo de espera fue  $27,6 \pm 12,1$  vs.  $12,1 \pm 5,4$  minutos ( $p < 0,0001$ ), la documentación de la atención farmacéutica en la historia clínica del 2,3%

### KEYWORDS

Pharmaceutical care; Hospital pharmacy service; Hospital Outpatient Clinic; Care management; Hospital information systems; Hospital organization and administration; Pharmacy administration; Healthcare quality.

### PALABRAS CLAVE

Atención farmacéutica; Servicio de Farmacia Hospitalaria; Consulta externa; Gestión de cuidados del paciente; Sistemas de información hospitalarios; Gestión hospitalaria; Gestión de farmacia; Calidad asistencial.



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia  
Articles published in this journal are licensed with a  
Creative Commons Attribution 4.0  
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>  
La revista Farmacia no cobra tasas por el envío de trabajos,  
ni tampoco por la publicación de sus artículos.

record was of 2.3% vs. 9.81% ( $p < 0.0001$ ), and the overall satisfaction perceived by the patients was  $6.63 \pm 2.36$  vs.  $9.16 \pm 1.27$  ( $p < 0.01$ ).

**Conclusions:** The model of Specialized Pharmaceutical Care Hospital Outpatient Clinics exposed, focused on the patient and with continuity of care, has improved the quality of care and the quality perceived by the patients and it's in optimal conditions to investigate its contribution on health outcomes and on the health system through a better quality, safety and efficiency of pharmacotherapy.

## Introduction

Pharmaceutical Care (PhC) for outpatients in the Pharmacy Departments of Spanish hospitals has increased since 1992, after a change in regulations that requires that certain medications ("hospital diagnosis-HD" or "hospital use-H") should be dispensed at hospital<sup>1</sup>. This care activity justified opening general pharmaceutical care hospital outpatient clinics, managed by Pharmacists specialized in Hospital Pharmacy. In the majority of hospitals, one or more Pharmacists will be in full-time charge of seeing patients with different conditions such as arthropathy, cardiopathy, renal impairment, leukemia, multiple sclerosis, etc.

A good-quality PhC for outpatients, providing added value and promoting health outcomes, must be focused on patients, manage their chronicity, be orientated by healthcare processes, guarantee continuity of care, and be supported by those criteria established by the scientific societies of reference<sup>2,9</sup>. Therefore, it is desirable that outpatients are seen in hospital outpatient clinics by pharmacists extremely specialized in specific conditions and treatment areas, integrated and coordinated with the healthcare team, and who will promote continuity of care within and outside hospital. This pharmaceutical care model focused on patients with certain conditions, and in collaboration with the rest of the healthcare team, has already demonstrated very good clinical, economic and humanistic outcomes in studies with maximum scientific evidence, both in Primary Care (PC) and Specialized Care<sup>10,19</sup>, but there has been limited assessment from the perspective of outpatient clinics at the Pharmacy Department.

Until 2010, the Hospital Pharmacy Department (HPhD) had three general outpatient clinics and 6 specialized outpatient clinics. But based on the above, a strategic and organizational restructuring by processes was conducted, in order to provide continuous PhC under the responsibility of pharmacists with great specialization in clinical or pharmacotherapeutic areas. This strategic change led to strengthening Specialized PhC Hospital Outpatients Clinics (SPhCHOCs) with the objective of improving pharmaceutical care for outpatients, both from the healthcare perspective of the Pharmacy Department and from the patient perspective.

Given that no outcomes have been published so far in this setting, this study has been conducted with the objective of describing the organizational model, assessing the quality of care, and understanding the satisfaction perceived by outpatients with the implementation of SPhCHOCs.

## Method

SPhCHOCs are integrated in the HPhD of a High-level hospital of reference with 1,500 beds, for a healthcare area of 550,000 inhabitants; it provides PhC every year to 45,000 hospitalized patients, 2,500 Day Hospital patients, and 9,000 outpatients, which represents 45,000 consultations in total approximately.

The model of care, at pharmaceutical care level, consisted in each pharmacist being responsible for the patients of a specific clinical-therapeutic area, either hospitalized, at Day Hospital or outpatient clinics, spending part of their daily time at work in each setting of care. At patient care level, the model of outpatient care was based on opening SPhCHOCs in charge of each pharmacist, and implementing a series of organizational improvements which are described below.

In the first phase, there was an assessment of the activity foreseen for each SPhCHOC, in order to design the schedule for opening each of the clinics, and the material and human resources required; this was based on historical data about the activity of the overall original outpatient clinics, obtained from the HPhD scorecard, the information system for prescription and dispensing medication to outpatients, and the foreseen

vs. 9.81% ( $p < 0.0001$ ) y la satisfacción global percibida por los pacientes del  $6,63 \pm 2,36$  vs.  $9,16 \pm 1,27$  ( $p < 0,01$ ).

**Conclusiones:** El modelo de Consulta Externa Monográfica de Atención Farmacéutica expuesto, centrado en el paciente y con continuidad asistencial, ha mejorado la calidad asistencial y la calidad percibida por los pacientes y se encuentra en condiciones óptimas para investigar su aportación a los resultados en salud del paciente y al sistema sanitario a través de una mejor calidad, seguridad y eficiencia de la farmacoterapia.

time required for each consultation. This allowed to define the number of hours/week and days/week for each SPhCHOC.

The next step was managing with the Hospital Admission Department the coding for each SPhCHOC agenda, pharmacist in charge, opening hours, number of appointments/day, opening days, services offered (type of activity), and opening day. Five basic services were defined: first visit, subsequent visit, teleconsultation, clinical trial, and Recipe visa.

Table 1 shows the coding, opening schedule, main diagnoses of patients, and time of weekly care for each one of them.

Unless there is an urgent need for PhC, patients are seen with a previous appointment, both in first and subsequent visits, and they are entered into the corporate information system *Sigma*<sup>®</sup>. Patients confirm their presence in the waiting room by introducing their healthcare card in an "ATM" (*Chronos*<sup>®</sup> information system), and the Pharmacist will then call the patient to the consultation room through an acoustic signal and an image on a screen, through the information system. Finally, the pharmacist will enter into *Chronos*<sup>®</sup> the patients seen with an appointment as well as no-shows (and the pre-defined justification for not seeing these).

An automated dispensing system (ADS) called *Rowa*<sup>®</sup> was installed for outpatients, and integrated with the electronic prescription system and the HPhD management system, which dispenses the medication/s in the consultation room through a conveyor belt from the automated warehouse, and generates the discount of the dispensed units from the stock. A radio-frequency identification system (RFID) was implemented, which identifies the patient and the medication by the labelling of each package with RFID or DataMatrix and through a label reader, with lot and use-by date, and enters this information into an information system, thus improving the safety of the dispensing act.

PhC was conducted in SPhCHOCs following a standard operating procedure (SOP) including, among other aspects, the basic activities that pharmacists should carry out in the outpatient clinic: prescription validation, analysis of interactions and potential adverse events, information on medication, promotion and assessment of patient adherence, PhC documentation, and coordination with the specialist and the PC Pharmacist. PhC provided in SPhCHOCs by the Pharmacist was documented in the electronic clinical record *Ianus*<sup>®</sup>, through "clinical course". Besides, the HPhD, in collaboration with the Hospital Information Department and the relevant hospital departments, developed monitoring systems (SiMON) for the follow-up of HIV and/or HCV patients in the relevant SPhCHOCs.

A teleconsultation system was established, with or without medication home delivery, as well as a protocol for coordination among hospitals for subsequent visits of stable patients, approved by the Hospital Medical Director, and based in current legislation. Patients must meet the inclusion and exclusion criteria agreed with the clinical team responsible for them, and they must sign an Informed Consent.

On June, 2015, a computer platform of interconsultation (IT) was implemented for bidirectional consultation between PC and Hospital Care (HC) Pharmacists in the healthcare area. This platform channels consultations to the pharmacist responsible, it codifies patients anonymously, features a system of transmission alerts, and standardizes the reason for consultation and its outcome.

The development of SPhCHOCs in charge of highly specialized pharmacists, in parallel with their responsibility in specific clinical-therapeutic areas, required continuous post-specialization training, with the objective of acquiring the specific skills to manage outpatients; among other training activities, there was a promotion of the BPS qualification (Board Pharmacy Specialities), university master's degrees, and courses on clinical interview.

**Table 1.** Description of Specialized Clinics and time spent in patient care.

Opening Date	SPhCHOC	Primary diagnosis	Days/week	Hours/week
August, 1994	AFR6 Virology (HIV) <sub>1</sub>	HIV / AIDS	5	12
August, 1994	AFR5 Pharmacokinetics/Pharmacogenetics	Transplants	5	10
February, 2000	BFR1 Oncology <sub>2</sub>	Solid organ neoplasias	5	25
February, 2000	BFR2 Pediatric / Obstetrics	Pediatric and obstetric conditions	5	25
December, 2000	AFR3 Domicile enteral nutrition	Protein-calorie malnutrition	5	10
January, 2002	MFR2 Dermatology	Psoriatic arthritis	1	4
October, 2011	AFR 7 Neurology	MS. ALS. Narcolepsy	5	10
January, 2012	AFR8 Gastroenterology/Rheumatology	IBD. Arthropaties.	4	12
June, 2013	AFR 9 Clinical trials	According to Clinical Unit of origin.	5	15
October, 2013	AFR 10 Pneumology	Lung transplant. CF. PPH.	4	4
October, 2014	AFR 11 Urology	Prostate cancer pre-chemotherapy.	1	2
April, 2015	AFR 12 Ophthalmology	Various ophthalmological conditions.	5	5
April, 2015	AFR 13 Hepatology (hepatitis B or C)	Hepatitis B. Hepatitis C. HCC.	5	15
July, 2015	AFR 14 Hematology	Lymphomas, leukemias, myelomas, BMT.	5	10
April, 2016	AFR 15 Cardiology	Cardiac condition.	1	2

<sub>1</sub>: Until April, 2015 (opening date for AFR13), HBV and HCV patients were included. <sub>2</sub>: Until July, 2015 (opening date for AFR14), hematological patients were included.  
 MS: Multiple Sclerosis; ALS: amyotrophic lateral sclerosis; IBD: intestinal bowel disease; CF: Cystic Fibrosis; PPH: Primary Pulmonary Hypertension; HCC: hepatocarcinoma; BMT: bone marrow transplant.

The assessment of the quality of care of this SPhCHOC model was conducted through a retrospective analysis of healthcare activity in three periods: 2010, 2013 and 2016; this is justified by the fact that these years represent the stage previous to promoting this model, the intermediate stage, and the current stage (based on the percentage of consultations conducted in SPhCHOCs in relation to the total number of consultations conducted). Healthcare activity in terms of number of patients managed, first visits, subsequent visits, and patients in teleconsultations, has been extracted from the information systems described. Three variables of healthcare quality have been assessed: percentage of compliance with previous appointments, waiting time for patients, and percentage of PhC documentation in clinical records. The descriptive statistical analysis shows percentages and mean values with standard deviations; the inference on the parameters of two populations with independent mean values was conducted with Student's t test, while Pearson's Chi Square test was used for the inference on the parameters of two populations with independent percentages, for a 95% confidence level. The *Epidat* 4.2 statistical program was used.

Quality perceived by outpatients in the SPhCHOC was evaluated every year of the study through a satisfaction survey (Figure 1). Through stratified random sampling, the necessary sample size was calculated with 95% certainty, a 30% loss rate, and  $\pm 6\%$  accuracy for the entire hospital. A comparison of mean values was conducted for each year, in the variables of organization, pharmaceutical care, and overall satisfaction level of the outpatient during the years of the survey, through Student's t statistics, with a 95% confidence interval and for equal variances, using descriptive statistics calculation with the *Epidat* 4.2 computer program.

## Results

In total, 15 SPhCHOCs were opened up to 2016, managed by 18 pharmacists working part-time; the number of general OUs for low-prevalence conditions or stable patients referred from SPhCHOCs was reduced to 2. Six consultation rooms guarantee privacy and confidentiality, and there is access to all hospital information systems. The total time of PhC in SPhCHOCs has been increasing based on new openings; in 2016, it was 161 hours/week, which represents approximately 26% of the mean daily time of pharmacists. The number of patients seen in outpatient clinics was 7,750 in 2010, 7,261 in 2013 and 9,690 in

2016, and the number of consultations conducted was 33,641, 32,926 and 45,129 respectively. The proportion of consultations managed at SPhCHOCs in relation with the total number of consultations conducted has increased significantly between these years: 9.4% in 2010, 27.6% in 2013 and 72.7% in 2016 ( $p < 0.0001$ ). Table 2 shows the data updated in 2016 regarding total number of consultations per agenda, time of consultation scheduled for first and subsequent visits, relation between number of subsequent / first visits, proportion of compliance with previous appointments, and mean waiting time from the hour of the appointment. There have been 475 teleconsultations during 2016, by 60 patients in the AFR6 and AFR13 SPhCHOCs (9.6% of the total number of subsequent consultations), and 33 patients have been included in the program for coordination between hospitals (these programs were not active in 2010 and 2013), which represents 85% of candidates. The degree of use of the ADS reaches 75.6% of SPhCHOCs.

Regarding the use of the information systems of the hospital and the HPhD, the PhC documentation provided in the clinical course of the computerized clinical record by the pharmacist in charge was 2.3% in 2010, 3.8% in 2013 and 9.81% in 2016 ( $p < 0.0001$ ). During 2016, 335 patients with 1,433 follow-ups have been included in SiMON-VC; these have generated 1,825 events (637 for efficacy, 886 for safety, and 302 for clinically significant interactions). During the first year of implementation, there were 321 e-consultations in total, 110 referred from SPhCHOCs to PC, mostly due to the need of pharmacotherapeutical monitoring of the patient (65%), incorrect dosing (10%) and treatment compliance (10%).

The rates for compliance with previous appointments were 61.3% in 2010, 78.2% in 2013 and 88.8% in 2016 ( $p < 0.0001$ ). The mean waiting time of patients from the time of appointment to the time they were called to the consultation room was  $27.6 \pm 12.1$  minutes in 2010,  $12.7 \pm 8.1$  minutes in 2013 and  $12.1 \pm 5.4$  minutes in 2016 ( $p < 0.0001$ ).

The specific training for pharmacists responsible for SPhCHOCs has been completed through three BPS (two in Onco-Haematology and one in Hospital Nutrition) and two university master's degrees (viral conditions). Besides, the continuous training activities by the Pharmacy Department for healthcare professionals have received credits since 2105.

Figure 2 shows the results of quality perceived by outpatients, with statistically significant differences between all the years and variables ( $p < 0.01$ ), except in overall satisfaction between the years 2013 and 2016 ( $p = 0.54$ ).



	SCORE (0-10)
<b>Regarding the organization</b>	
1. Convenience of the opening hours for patient care	
2. Waiting time until the patient is seen	
3. Usefulness of the information received from the assistant in the reception counter.	
4. Adequate identification of staff.	
5. Privacy perceived at the PhC consultation office.	
6. Cleanliness of the Pharmacy Department clinics.	
7. Satisfaction with the attention received at the counter from the assistant staff.	
<b>Regarding the Pharmaceutical Care received from the Pharmacist</b>	
8. Satisfaction with the information received from the Pharmacy staff.	
9. Satisfaction with the attention received from the pharmaceutical staff at the Clinic.	
10. Length of time spent with you by the pharmaceutical staff.	

Figure 1.- Model for Outpatient Satisfaction Survey.

## Discussion

PhC in a specialized Pharmaceutical care hospital outpatient clinics has experienced a major development in recent years in our Pharmacy Department both qualitative and quantitatively, because it requires a significant proportion of pharmaceutical care time, with a high level of implementation in relation with the total number of consultations. PhC for oncological patients, pediatric-obstetrics, HIV, domicile enteral nutrition, and patients with arthropathy / inflammatory bowel disease on biologics treatments, represent almost half of the consultations, and the overall number of consultations conducted in SPhCHOCs already represents three quarters of the total number of consultations.

An essential aspect in SPhCHOC development has been their integration in the hospital information systems from the Admission Department; besides facilitating all the organizational and healthcare management, it has allowed to obtain the indicators for activity and quality of care. Previous appointment has enabled pharmacists to know which patients are scheduled to attend their clinic every day (particularly for first visits), and therefore prepare before the opening hours those PhC activities required for each patient; moreover, this has allowed to identify those patients not attending their previous appointments, arrange a new appointment in order to minimize therapeutic non-compliance, and inform and coordinate with the medical team those measures adequate for each case. According to the results seen, the subsequent implementation of SPhCHOC has led to a significant improvement in this quality of care indicator during the years analyzed. Few studies have assessed this variable applied to PhC in HPhD<sup>20,21</sup>, and there are no validated quality indicators to measure it; therefore, it is difficult to conduct an assessment of these outcomes by establishing comparisons; however, the results obtained are considered highly satisfactory. Regarding waiting time, it is extremely inferior to the objective of quality proposed since 2012 in the HPhD (25 minutes). In any case, the excellent results obtained in the outpatient survey for 2016 in terms of organization (items 1-7), show a high level of satisfaction with SPhCHOC planning and organization.

SPhCHOC implementation has strengthened significantly PhC documentation; however, this is an aspect with clear room for improvement in the HPhD, because its compliance rate is low. Therefore, it will be a strategic goal in the HPhD for the next years.

Continuity of care and access to pharmacological treatment have been gradually driven from SPhCHOCs, through the implementation of the e-consultation platform<sup>22</sup>, teleconsultation, and protocols of coordination between hospitals. A significant number of patients are already benefiting from these programs, which allow providing PhC equal to face-to-face, with the obvious advantages for patients in terms of work and family life conciliation, as well as saving in travelling costs<sup>23,26</sup>. It is necessary to conduct a specific survey with this group of patients, in order to measure their level of satisfaction.

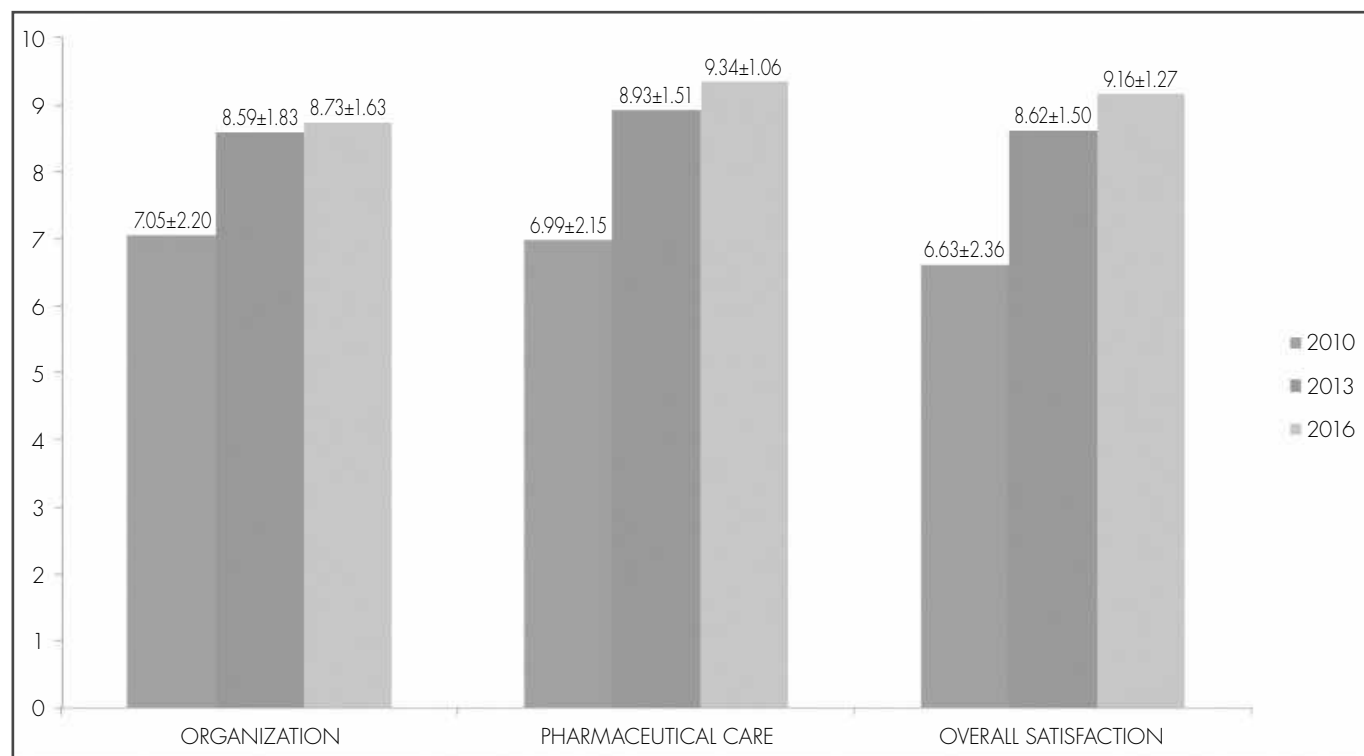
The results for quality perceived by outpatients in terms of SPhCHOC development are very satisfactory. At organizational level, as well as for pharmaceutical care and overall satisfaction, very high rates are obtained as the percentage of specialized consultations increases; therefore, we consider that the structure and procedures established are very adequate; besides, a relationship of continuous visibility with patients leads to a better perception of PhC in the outpatient clinic.

The main limitation of this study is that there is no assessment of the impact of SPhCHOCs on health outcomes, which is an objective explicitly sought by hospital pharmacists in order to demonstrate the additional value of their patient care activity for different patient groups or on specific conditions<sup>27,28</sup>. But at the same time this is an opportunity for those pharmacists in charge of each specialized clinic to suggest studies in order to measure the impact of their work on the health of the population managed, through prospective clinical trials.

As future lines, besides research on health outcomes, SPhCHOCs are in a good position to develop the Strategic Map of Pharmacy Care for Outpatients by the SEFH - Mapex<sup>29</sup>, which intends to determine the setting and actions that will allow pharmacists specialized in Hospital Pharmacy to stay ahead of the needs for these patients, with the ultimate objective of contributing in an effective way to achieving health outcomes and system sustainability. And within this strategic plan, to integrate in PhC the Model for Selection and Pharmaceutical Care for Chronic Patients<sup>30</sup>, with the objective of identifying those chronic patients that can benefit more from certain PhC interventions, in order to obtain better health outcomes, and establish interventions orientated to the specific characteristics of each patient. Furthermore, the model

**Table 2.** Consultations per year, time of consultation per service, subsequent / first visits ratio, compliance with previous appointment, and waiting time per SPHCHOC. Year 2016.

SPHCHOC	Total number of consultations	Time for the first visit (min)	Time for subsequent visits (min)	Subsequent / first ratio	Compliance with previous appointment	Waiting time (min.)
AFR3 Domicile enteral nutrition	3,203	8	8	5.6	76%	21
AFR5 Pharmacokinetics/Pharmacogenetics	267	10	10	0.8	96%	18
AFR6 Virology (HIV)	3,648	10	5	22.6	87%	15
AFR7 Neurology	2,118	15	6	16.9	93%	12
AFR8 Gastroenterology/Rheumatology	2,674	15	6	22.1	89%	13
AFR9 Clinical trials	1,693	20	12	6.3	98%	19
AFR10 Pneumology	1,226	10	5	15.6	84%	4
AFR11 Urology	401	20	7	9.0	97%	10
AFR12 Ophthalmology	521	30	30	1.4	96%	5
AFR13 Hepatology (hepatitis b or C)	1,741	15	10	4.5	94%	12
AFR14 Hematology	1,539	20	7	9.8	86%	9
AFR15 Cardiology	95	15	7	7.6	81%	5
BFR1 Oncology	6,026	10	5	5.6	96%	11
BFR2 Pediatric Patients	6,915	10	5	2.5	76%	7
MFR2 Dermatology	797	15	10	18.0	83%	21



**Figure 2.** Results of the Outpatient Satisfaction Survey in 2010, 2013 and 2016.

presented can be used as the basis for the development of the AMO model (Ability, Motivation, Opportunity), recently put forward to contribute value from our professional activity both to patients, according to their needs, and to the healthcare system<sup>31</sup>.

As a final conclusion, we consider that the development of Specialized Pharmaceutical Care Clinics for Outpatients in a Hospital Phar-

macy Department, based on the integration in the hospital information systems, in education and training for pharmacists, their healthcare partnership in multidisciplinary teams, and in the orientation of a continuous pharmaceutical care, leads to an improvement in organizational outcomes, as well as in the quality perceived for outpatients; and that with the strategic lines stated, their contribution must be demonstrated

in terms of patient health outcomes, through better quality, safety and efficiency of pharmacotherapy.

## Funding

No funding.

## Acknowledgements

María Luisa Muiño Quintana, in her capacity as Coordinator of the Central Appointment Office of the Hospital, for her help in planning and organising the appointment agendas for the specialized consultations at the Pharmacy Department.

Francisco Javier Broullon Molanes, responsible for the Hospital Information Systems, in terms of the appointment programs for outpatients and waiting room management.

Marta Calvín Lamas and Begoña Feal Cortizas, in their capacity as Pharmacy quality coordinators, for their assessment of quality perceived by patients.

## Conflict of interests

No conflict of interests.

## Bibliography

1. Circular 12/91, de 17 de abril, de 1992, de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios. Cambio de ámbito de prescripción y dispensación en distintas especialidades farmacéuticas. Prosereme V. [Consultado 02/10/2017]. Disponible en: <http://www.ub.edu/legmh/disposici/cir1291.htm>
2. American Society Health-System Pharmacists. The Consensus of the Pharmacy Practice Model Summit. *Am J Health-Syst Pharm.* 2011;68(12):1148-52. DOI: 10.2146/ajhp110060
3. Wiedenmayer K, Summers R, Mackie CA, Gous AGS, Everard M, Tromp D. Desarrollo de la práctica de farmacia centrada en la atención del paciente. 1.ª ed. Ginebra: Federación Internacional Farmacéutica y Organización Mundial de la Salud; 2006.
4. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Plan Estratégico de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria sobre Atención Farmacéutica al Paciente Crónico. 1.ª ed. Madrid: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; 2012. Depósito legal: M-28819-2012. ISBN: 978-84-695-4474-7.
5. Buxton JA, Babbitt RM, Clegg CA, Durley SF, Epplen KT, Marsden LM *et al.* ASHP guidelines: Minimum standard for ambulatory care pharmacy practice *Am J Health-Syst Pharm.* 2015;72(14):1221-36. DOI: 10.2146/sp150005
6. Helling DK, Johnson SG. Defining and advancing ambulatory care pharmacy practice: It is time to lengthen our stride. *Am J Health-SysPharm.* 2014;71(16):1348-56. DOI: 10.2146/ajhp140076
7. Blackburn DF, Yakiwchuk E, JorgensEn D, Mansell KD. Proposing a redefinition of pharmaceutical care. *Ann Pharmacother.* 2012;46(3):447-9. DOI: 10.1345/aph.1Q585
8. Calvo-Hernández MV, Alós-Almiñana M, Giráldez-Deiro J, Inaraja-Bobo MT, Navarro-Ruiz A, Nicolás-Picó J. Bases de la atención farmacéutica en Farmacia Hospitalaria. *Farm Hosp.* 2006;30(2):120-3. DOI:10.1016/S1130-6343(06)73957-5
9. Baldominos G, Castillo I. Comisión de Normas y Procedimientos de la SEFH. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Recomendaciones para el desarrollo de Atención Farmacéutica a pacientes externos (Sin Dispensación). [Monografía en Internet]. Madrid: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; 2002. [Consultado 02/10/2017]. Disponible en: [http://www.sefh.es/normas/Pacientes\\_externos.pdf](http://www.sefh.es/normas/Pacientes_externos.pdf)
10. Carter BL, Ardery G, Dawson JD *et al.* Physician and pharmacist collaboration to improve blood pressure control. *Arch Intern Med.* 2009;169(21):1996-2002. DOI:10.1001/archinternmed.2009.358
11. Weber CA, Ernst ME, Sezate GS *et al.* Pharmacist-physician comanagement of hypertension and reduction in 24-hour ambulatory blood pressures. *Arch Intern Med.* 2010;170(18):1634-9. DOI: 10.1001/archinternmed.2010.349
12. Chisholm-Burns MA, Kim Lee J, Spivey CA *et al.* U.S. pharmacists' effect as team members on patient care: systematic review and meta-analysis. *Med Care.* 2010;48(10):923-33. DOI:10.1097/MLR.0b013e3181e57962
13. Bunting BA, Cranor CW. The Asheville project: long-term clinical, humanistic, and economic outcomes of a community-based medication therapy management program for asthma. *J Am Pharm Assoc.* 2006;46(2):133-47. DOI: 10.1331/154434506776180658
14. Merenich JA, Olson KL, Delate T *et al.* Mortality reduction benefits of a comprehensive cardiac care program for patients with occlusive coronary artery disease. *Pharmacotherapy.* 2007;27(10):1370-8. DOI: 10.1592/phco.27.10.1370
15. Witt DM, Sadler MA, Shanahan RL *et al.* Effect of a centralized clinical pharmacy anticoagulation service on the outcomes of anticoagulation therapy. *Chest.* 2005;127(5):1515-22. DOI: 10.1378/chest.127.5.1515.
16. Pai AB, Boyd A, Depczynski J *et al.* Reduced drug use and hospitalization rates in patients undergoing hemodialysis who received pharmaceutical care: a 2-year, randomized, controlled study. *Pharmacotherapy.* 2009;29(12):1433-40. DOI:10.1592/phco.29.12.1433.23
17. Isets BJ, Buffington DE, Carter BL, Smith M, Polgreen LA, James PA. Evaluation of Pharmacists' Work in a Physician-Pharmacist Collaborative Model for the Management of Hypertension. *Pharmacotherapy.* 2016;36(4):374-84. DOI:10.1002/phar.1727
18. Carrion JA, Gonzalez-Colominas E, García Retortillo M, Cañente N, Cirera I, Coll S *et al.* A multidisciplinary support programme increases the efficiency of pegylated interferon alfa-2a and ribavirin in hepatitis C. *J Hepatol.* 2013;59(5): 926-33. DOI: 10.1016/j.jhep.2013.06.019
19. Domingues EA, Ferrit-Martín M, Calleja-Hernández MÁ. Impact of pharmaceutical care on cardiovascular risk among older HIV patients on antiretroviral therapy. *Int J Clin Pharm.* 2017;39(1):52-60. DOI: 10.1007/s11096-016-0387-1
20. Ahmed Z, ElMekawy TY, Bates S. Developing an efficient scheduling template of a chemotherapy treatment unit: A case study. *AMJ.* 2011;4(10):575-88. DOI:10.4066/AMJ.2011.837
21. Sánchez-Castellón A, Domingo-Ruiz MA, Salas-Martí E, González-Ponce CM. Cumplimiento y aceptación de cita previa a pacientes externos. Comunicación al 54 Congreso Nacional de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. [fecha de consulta 02/10/2017]. Disponible en: <http://www.sefh.es/54congresolInfo/documentos/posters/311.pdf>
22. García-Queiruga M, Margusino-Framiñán L, Martín-Herranz I, Gutiérrez-Estoa M, Capitán-Guarnizo J, Güeto-Rial X, Silva-Tojo A. Implementation of an e-Interconsultation system between a Hospital Pharmacy Service and Primary Care Pharmacy Units in a health area. *Farm Hosp.* 2017;41(2):270-82. DOI:10.7399/fh.2017.41.2.10695
23. León A, Cáceres C, Fernández E, Chausa P, Martín M, Codina C *et al.* A new multidisciplinary home care telemedicine system to monitor stable chronic human immunodeficiency virus-infected patients: a randomized study. *PLoSOne.* 2011;6(1):e14515. DOI: 10.1371/journal.pone.0014515

## Contribution to scientific literature

This paper presents the structure and procedures, analyzes the quality of healthcare, and evaluates the perceived quality of a new organizational model of specialized Pharmaceutical care hospital outpatient clinics in a Hospital Pharmacy Department, focused on patients and continuity of care. This model demonstrates an improvement in healthcare quality and the overall satisfaction of outpatients, through care by pharmacists highly specialized in specific conditions and treatments, coordination with the rest of the team, integration in hospital information systems, following standard operating procedures, tele-pharmacy, automation, and documentation of pharmaceutical care.

The results show the feasibility of performing a reorganization of care that will allow those pharmacists with specific knowledge in a specific treatment area to conduct a continuous pharmaceutical care from hospital admission to the outpatient clinic or day hospital. At research level, this model can be considered the basis for understanding the impact of specialized pharmaceutical care on health outcomes. And at the level of health policy, it raises the possibility of continuous patient care from a pharmacotherapeutic point of view, that should be completed with an adequate follow-up by Primary Care or community pharmacists.

24. Keeys C, Kalejaiye B, Skinner M, Eimen M, Neuffer J, Sidbury G. Pharmacist-managed inpatient discharge medication reconciliation: a combined onsite and telepharmacy model. *Am J Health Syst Pharm.* 2014;71(24):2159-66. DOI: 10.2146/ajhp130650
25. San José B, Gil MA, Figuero MP. Atención farmacéutica y envío domiciliario de medicación a pacientes con leucemia mieloide crónica. *Farm Hosp.* 2015;39(1):13-22. DOI: 10.7399/fh.2015.39.1.7860
26. Lal R, Hillerdal GN, Shah RN, Crosse B, Thompson J, Nicolson N *et al.* Feasibility of home delivery of pemetrexed in patients with advanced non-squamous non-small cell lung cancer. *Lung Cancer.* 2015;89(2):154-60. DOI: 10.1016/j.lungcan.2015.05.003
27. Opsomer MA, Anota A, Noblot-Rossignol M, Bonnetain F, Pernot C, Chretien ML *et al.* Impact of pharmaceutical intervention on quality of life and coping strategies in patients with haematological malignancies. *Ann Pharm Fr.* 2016 Nov;74(6):439-447. DOI: 10.1016/j.pharma.2016.03.007
28. Delgado-Silveira E, Fernández-Villalba EM, García-Mina Freire M, Albiñana Pérez MS, Casajús Lagranja MP, Peris Martí JF. Impacto de la Intervención Farmacéutica en el tratamiento del paciente mayor pluripatológico. *Farm Hosp.* 2015;39(4):192-202. DOI: 10.7399/fh.2015.39.4.8329
29. Morillo Verdugo R, Sáez de la Fuente J, Calleja Hernández MA. MAPEX: mirar profundo, mirar lejos. *Farm Hosp.* 2015;39(4):189-91. DOI: 10.7399/fh.2015.39.4.9407
30. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Modelo de selección y atención farmacéutica de pacientes crónicos de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Madrid: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; 2013. Depósito legal: M-25474-2013. ISBN: 978-84-695-8597-9.
31. Morillo Vergudo R, Calleja Hernández MA. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. El modelo CMO en consultas externas de Farmacia Hospitalaria. Badalona: EuromediceVivactis; 2016. Depósito legal: M-40773-2016. ISBN: 978-84-608-6548-3.

**Cómo citar este artículo:**

- García Martínez T, Montañes Pauls B, Vicedo Cabrera AM,
- Liñana Granell C, Ferrando Piqueres R. Factores predictivos de
- hiperglucemia en adultos hospitalizados con nutrición parenteral total.
- Farm Hosp. 2017;41(6):667-673.

**ORIGINALES**

Artículo bilingüe inglés/español

## Factores predictivos de hiperglucemia en adultos hospitalizados con nutrición parenteral total

### Predictive factors of hyperglycemia in hospitalized adults receiving total parenteral nutrition

Teresa García Martínez<sup>1</sup>, Belén Montañes Pauls<sup>1</sup>, Ana María Vicedo Cabrera<sup>2</sup>, Carla Liñana Granell<sup>1</sup>, Raul Ferrando Piqueres<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Farmacia, Hospital General Universitario de Castellón, Castellón de la Plana. <sup>2</sup>CIBER de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP). España.

**Autor para correspondencia**

Teresa García Martínez  
Hospital General Universitario de Castellón,  
Avenida Benicàssim s/n. CP: 12004.  
Castellón de la Plana. España.

Correo electrónico:  
garciamartinez.t@gmail.com

Recibido el 1 de marzo de 2017;  
aceptado el 28 de julio de 2017.

DOI: 10.7399/fh.10784

**Resumen**

**Objetivo:** Conocer aquellos factores predictivos de hiperglucemia que orienten al diseño de una nutrición parenteral de inicio que nos permita evitar posteriores complicaciones asociadas a la misma.

**Métodos:** Se diseñó un estudio prospectivo observacional en el que se incluyeron los pacientes adultos hospitalizados con nutrición parenteral total por vía central con al menos 48 horas de duración; se realizó un seguimiento nutricional y farmacoterapéutico según la práctica habitual; se recogieron variables demográficas, clínicas, analíticas y relacionadas con la nutrición y la farmacoterapia.

**Resultados:** Se incluyeron 58 pacientes, se intervino con restricción de glucosa en 28 pacientes (48,3%). Esta intervención se asoció de manera estadísticamente significativa a glucemia elevada previa a la nutrición parenteral (OR: 1,38; IC 95% 1,11-1,73, p=0,004) e IMC (OR: 1,29; IC 95% 1,05-1,58, p=0,014), siendo más frecuente la intervención en los pacientes con IMC > 25 (sobrepeso y obesidad) (OR: 10,00; IC 95% 1,15-86,95, p=0,037).

**Conclusiones:** Los valores de glucemia previos a la nutrición parenteral, la diabetes y los valores de IMC > 25 son predictores de hiperglucemia; por tanto, una temprana intervención para prevenir y corregir la hiperglucemia podría mejorar los resultados clínicos en pacientes con nutrición parenteral.

**Abstract**

**Objective:** To know those predictive factors of hyperglycemia that could guide us the design of a parenteral nutrition and it could avoid later complications associated with it.

**Methods:** A prospective observational study was designed; adult hospitalized patients who received total parenteral nutrition at least 48 hours were included. Nutritional and pharmacotherapeutic follow-up were performed according to usual practice. Variables collected included demographic, clinical, analytical and nutrition and pharmacotherapy.

**Results:** Fifty-eight patients were included, with 28 patients (48.3%) with glucose restriction. This intervention was statistically associated with elevated glycemia prior to parenteral nutrition (OR: 1.38, 95% CI 1.11-1.73, p=0.004) and BMI (OR: 1.29, 95% CI 1.05-1.58, p=0.014), with more frequent intervention was in patients with BMI > 25 (overweight and obese) (OR: 10.00; 95% CI 1.15-86.95, p=0.037).

**Conclusions:** Pre-parenteral glycemic values, diabetes and BMI values > 25 are predictors of hyperglycemia, so a early intervention to prevent and correct hyperglycemia may improve clinical outcomes in patients with parenteral nutrition.

**PALABRAS CLAVES**

Nutrición parenteral; Hiperglucemia; Factores de riesgo; Índice de masa corporal; Diabetes; Glucosa.

**KEYWORDS**

Parenteral nutrition; Hyperglycemia; Risk factors; Body mass index; Diabetes; Glucose.



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia  
Articles published in this journal are licensed with a  
Creative Commons Attribution 4.0  
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>  
La revista Farmacia no cobra tasas por el envío de trabajos,  
ni tampoco por la publicación de sus artículos.

## Introducción

La nutrición parenteral (NP) mantiene un adecuado estado nutricional, importante para mejorar el pronóstico de la enfermedad y mantener el sistema inmunitario competente<sup>1,2</sup>. Los efectos beneficiosos de la NP están bien establecidos pero algunos estudios cuestionan su seguridad por los riesgos de complicaciones derivadas, como la hiperglucemia, cuya incidencia varía según bibliografía del 10 al 88%<sup>1,3,6</sup>.

La NP se asocia a una mayor frecuencia de hiperglucemia y de necesidades de insulina<sup>7</sup> debido a que la glucosa en la NP pasa directamente a la circulación periférica alcanzando niveles sistémicos elevados pero se mantienen bajos en la circulación portal<sup>3</sup>. Por otro lado, se incrementan las rutas metabólicas (gluconeogénesis y glucógenolisis) mediadas por regulación hormonal y citoquinas proinflamatorias<sup>2,8</sup>. Como consecuencia de ello, se produce una hiperglucemia mantenida junto a una hiperinsulinemia y diversos efectos secundarios tales como hiperosmolaridad, glucosuria, exceso de CO<sub>2</sub>, disfunción hepática, etc.<sup>3</sup>.

En los pacientes críticos es común el desarrollo de hiperglucemia secundaria al estrés y al estado hipermetabólico en el que se encuentran debido a la lesión aguda<sup>3</sup>. Algunos pacientes no críticos, incluso sin tener antecedentes de diabetes mellitus (DM) ni intolerancia a la glucosa, responden a la NP con hiperglucemias muy severas; esto implica posteriormente la corrección con insulina rápida y la modificación de la fórmula de NP lo antes posible<sup>9</sup>.

La hiperglucemia es una complicación común e indeseable de la NP, y constituye un buen marcador de resultados, morbilidad y mortalidad<sup>1,4,6,10-13</sup>. Los niveles elevados de glucosa en sangre implican complicaciones graves como infecciones, sepsis, fallo renal o fallo respiratorio<sup>4</sup>.

La fórmula de la NP proporciona glucosa de manera continua y, por ello, los niveles más altos de glucosa en la NP se relacionan con mayor hiperglucemia<sup>14</sup>. Por este motivo, se deben garantizar los aportes adecuados de hidratos de carbono e insulina<sup>7</sup> a cada paciente, teniendo en cuenta que los requerimientos nutricionales en estado hipermetabólico son mayores<sup>8</sup>.

La restricción de los aportes de glucosa en la NP es una de las posibles estrategias para el control de la glucemia en pacientes con NP y la que se realiza en nuestro ámbito, pero existen otras estrategias estudiadas aunque sin estudios concluyentes como, la combinación de NP y nutrición enteral, el retraso del inicio de la NP, la adición de glutamina, o el empleo de determinadas emulsiones lipídicas a la fórmula de NP, etc<sup>15</sup>.

Siguiendo las recomendaciones de las sociedades científicas, el aporte de glucosa como sustrato energético se ajustará para mantener los valores de glucemia por debajo de 150 mg/dl, con aporte exógeno de insulina necesario<sup>16,17</sup>. Los valores superiores a 180 mg/dl estarían relacionados con peores resultados clínicos<sup>8,11,12</sup>. Todo ello refuerza la necesidad de conseguir un control estricto de la glucemia ya que está asociado a un menor riesgo de complicaciones en pacientes hospitalizados<sup>9</sup>.

Los niveles previos de glucemia pueden orientar a iniciar una terapia restrictiva de glucosa en pacientes con DM, sin embargo en otros pacientes que no son diabéticos y desarrollan hiperglucemia no se suelen realizar restricciones de inicio. Conocer los factores predisponentes previos al inicio de la NP, permitiría adaptar la fórmula de NP inicial de manera individualizada a cada paciente minimizando el riesgo de hiperglucemia y sus consiguientes complicaciones<sup>9</sup>.

El objetivo principal del estudio es conocer aquellos factores predictivos de hiperglucemia. Los objetivos secundarios son comparar los pacientes en los que se intervino (reducción de glucosa en la NP) con los que no se intervino y determinar qué factores están asociados a mayor eficacia de esta intervención.

## Métodos

Se diseñó un estudio prospectivo observacional durante un periodo de seis meses (noviembre 2015 a abril 2016) donde se incluyeron de manera consecutiva todos los pacientes adultos hospitalizados (críticos y no críticos) que recibían NP total por vía central durante al menos 48 horas de duración. Los pacientes incluidos fueron seguidos desde inicio de NP hasta la suspensión, inicio de NE o tolerancia oral.

## Recogida de datos

Los datos recogidos durante el estudio fueron:

*Variables demográficas:* sexo, edad, peso, índice de masa muscular (IMC) calculado por la fórmula peso (kg)/(talla (m))<sup>2</sup>.

### *Variables clínicas:*

- Historia clínica: diabético insulino dependiente o no, creatinina previa, comorbilidades de base (hipertensión, dislipemia, problemas cardíacos, EPOC).
- Motivo de indicación de la NP (complicación de neoplasia del tracto digestivo, postoperatorio de cirugía abdominal, hemorragia digestiva, deterioro clínico por sepsis, intolerancia oral por enfermedad hepática o intolerancia oral por otros motivos).
- Enfermedad médica o quirúrgica.
- Estancia o no en Unidad de Cuidados Intensivos (UCI).

### *Nutrición y farmacoterapia:*

- Tipo de NP administrada (cantidades de glucosa, proteínas y lípidos medias administradas (g/kg/24h)).
- Gasto energético basal (GEB) (Kcal/24h), Kcal de la NP administrada (Kcal/24h) y relación entre ambas (porcentaje).
- Necesidad de insulina durante la NP: si (subcutánea o intravenosa) o no.
- Días hasta aparición de hiperglucemia.
- Duración de la NP (días).

### *Variables analíticas:*

- Glucemia previa a la NP (mg/dl)\*.
  - Glucemia media diaria durante la NP\*: se calcula la media diaria de las concentraciones de glucemia tomadas cada 8 horas.
  - Días hasta normalización de la glucemia tras la restricción de glucosa.
- \*Se consideró hiperglucemia cuando los valores de glucemia plasmática fueron superiores a 150mg/dl.

## Protocolo de intervención nutricional

El seguimiento de los pacientes con NP se realizó en base al protocolo habitual que se describe a continuación.

Tras indicación de NP, se calculó la fórmula de NP total en función de las necesidades calóricas y clínicas de cada paciente mediante la estimación del gasto energético basal propuesta por Harris-Benedict (HB). Las fórmulas con restricción de glucosa se instauraron desde el inicio en los pacientes con DM:

- *Fórmulas D1* (restricción de 50 g de glucosa de sus necesidades nutricionales),
- *Fórmulas D2* (restricción de 100 g de glucosa de sus necesidades nutricionales).

El Servicio de Farmacia realizó el seguimiento diario de los pacientes con NP, teniendo en cuenta las siguientes premisas:

- En cualquier caso, los valores mínimos de glucosa de las fórmulas fueron 100 g diarios.
- En pacientes diabéticos, se inició la NP con una fórmula restringida de 100 g de glucosa (*Fórmula D2*).
- Se realizaron glucemias digitales (glucómetro capilar) cada 8 horas desde el inicio de la NP.
- Si la restricción de glucosa es mantenida en el tiempo, se compensaron las Kcal diarias con lípidos.

Los ajustes de glucosa en la NP se realizaron según el protocolo vigente elaborado por el Servicio de Farmacia y el Servicio de Endocrinología (figura 1). El modo de actuación consistió en el ajuste diario de la cantidad de glucosa en la fórmula de NP en función de las glucemias registradas en las 24 horas previas (valores de glucemias digitales):

- Si se observaron tres glucemias consecutivas superiores a 150 mg/l o dos superiores a 180 mg/l se redujo 50 g de glucosa diariamente hasta un mínimo de 100 g de glucosa en la NP.
- Si posteriormente continuó con valores elevados de glucemia, se añadió insulina en la NP (la cantidad fue dos terceras partes de la insulina rápida administrada el día anterior según los resultados de la escala móvil).

Las fórmulas de NP que se prepararon fueron estandarizadas según los gramos de proteína y glucosa; y contienen de inicio la misma cantidad de lípidos, micronutrientes y electrolitos. Éstas fueron la base de la prescripción y preparación de la NP, y se utilizaron como modelo para modificar el ajuste a los requerimientos individuales de cada paciente según su evolución clínica y analítica diaria.

## Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo de las características individuales de los pacientes, tanto en la muestra total como por grupos de intervenidos (pacientes a los que se ha realizado reducción de glucosa o adición de insulina en la NP según protocolo de la figura 1) y no intervenidos. Se estimó la media, desviación estándar, valor máximo y mínimo de las variables cuantitativas, mientras que las variables cualitativas o discretas se describieron a través de su frecuencia absoluta (N) y relativa (%) en toda la muestra. Se realizó un análisis de regresión logística univariante para identificar qué características individuales estaban asociadas a la intervención. Se estimó en cada caso el odds ratio de la intervención y su intervalo de confianza al 95%, y el correspondiente p-valor (Test de Chi cuadrado). Para este análisis se decidió excluir a los pacientes diabéticos ya que por protocolo condicionan la intervención. En un segundo paso, se quiso determinar qué factores individuales estarían asociados a una mayor eficacia en la intervención. Para ello se realizó un análisis de regresión de Cox en el que se consideró el tiempo desde la intervención hasta la estabilización como escala temporal y la estabilización como resultado final. Se estimó el hazard ratio, su intervalo de confianza al 95%, y el correspondiente p-valor (Test de Chi cuadrado). Se ajustó por la variable de diabetes en el modelo. Se utilizó el programa estadístico STATA (versión 11).

## Resultados

Se incluyeron 58 pacientes con NP en los que se realizó un seguimiento nutricional y farmacoterapéutico según la práctica habitual. Las NP de los 58 pacientes se administraron por vía central, con perfusión continua de 24 horas (no cíclica). Los aportes medios ( $\pm$ desviación estándar) de hidratos de carbono fueron 2,2 ( $\pm$ 0,8) g/kg/día, los aportes de proteínas fueron 0,9 ( $\pm$ 0,3) g/kg/día y de lípidos fueron 0,8 ( $\pm$ 0,3) g/kg/día. El GEB medio fue 1402,27 ( $\pm$ 273,24) kcal/día, siendo las Kcal diarias medias aportadas de 20kcal ( $\pm$ 7) /kg/día, lo que supuso el 99,7% del GEB para cada paciente calculado por HB. Todas las fórmulas se suplementaron con vitaminas y oligoelementos. La media de seguimiento fue 12 días (2-51 días). La aparición de la hiperglucemia en pacientes diabéticos fue al primer día de administración de la NP, mientras que a los pacientes no diabéticos la hiperglucemia se produjo de media a los 2,3 días (1-10 días).

Un 77,5% (45 pacientes) no estaba diagnosticado de diabetes, sin embargo durante el seguimiento el 40% (18 pacientes) presentó hiperglucemia. Se intervino en todos los pacientes diabéticos, a excepción de tres pacientes que presentaban glucemias previas a la NP de 120 mg/dl, y se decidió no restringir la glucosa a 100 g. La tabla 1 muestra todas las variables recogidas de los 58 pacientes incluidos en el estudio.

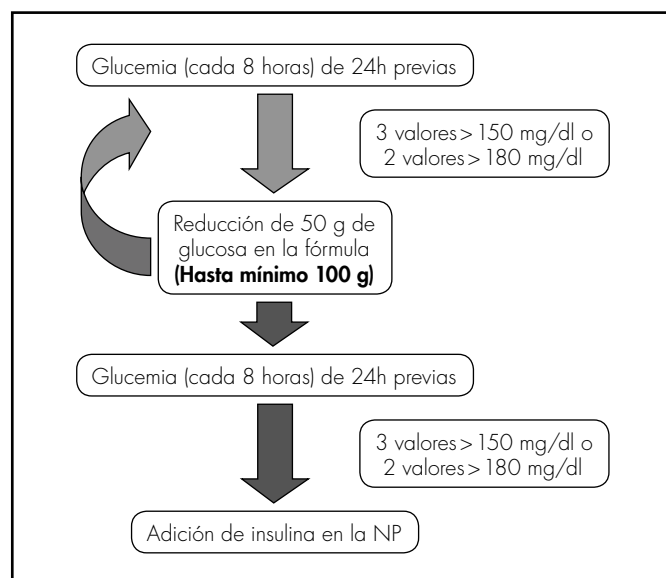


Figura 1. Protocolo de reducción de glucosa en la NP.

Se intervino con restricción de glucosa en 28 pacientes (48,3%). Se realizó un análisis por regresión logística en dos grupos: 28 pacientes en los que se intervino por alteración de los valores de glucemia (intervenidos) y 30 pacientes en los que no se realizó ninguna modificación de glucosa en la NP (no intervenidos). Dado que la diabetes condiciona la intervención (OR: 5; IC 95% 1,21-20,77,  $p=0,026$ ) por protocolo se realizó el análisis estadístico excluyendo a los pacientes diabéticos (10 pacientes del grupo de intervención y 3 pacientes de los no intervenidos). Los resultados de la regresión logística se muestran en la tabla 2.

La intervención se asoció de manera estadísticamente significativa a glucemia previa elevada (OR: 1,38; IC 95% 1,11-1,73,  $p=0,004$ ) e IMC (OR: 1,29; IC 95% 1,05-1,58,  $p=0,014$ ), siendo más frecuente la intervención en los pacientes con IMC > 25 (sobrepeso y obesidad) (OR: 10,00; IC 95% 1,15-86,95,  $p=0,037$ ).

La glucemia media durante la NP en el grupo de intervención fue mayor (OR: 1,83; IC 95% 1,24-2,72,  $p=0,002$ ), así como la administración de insulina (OR: 12,25; IC 95% 2,92-51,42,  $p=0,001$ ) y el número de unidades de insulina (OR: 2,70; IC 95% 1,05-6,94,  $p=0,038$ ). Se observa una tendencia a la significación de asociación con ser intervenido en pacientes con neoplasia y con la mayor duración de la NP. No se obtuvo significación estadística de la intervención con el sexo, la edad, estancia en UCI, motivo de ingreso y comorbilidades.

Se realizó un análisis de la eficacia de la intervención en función del tiempo. Los resultados del análisis se muestran en la tabla 3. La rápida normalización de la glucemia no se asoció de manera estadísticamente significativa con ninguno de los factores estudiados. Se observa una tendencia de rápida normalización de la glucemia tras la intervención en mujeres (HRc: 1,73; IC 95% 0,97-1,04,  $p=0,180$ ) y con motivo médico (HRc: 0,43; IC 95% 0,14-1,42,  $p=0,170$ ).

## Discusión

Como ya indican otros autores<sup>9</sup>, conocer los factores predisponentes previos al inicio de la NP nos puede permitir adaptar la fórmula de NP inicial de manera individualizada a cada paciente minimizando el riesgo de hiperglucemia y sus consiguientes complicaciones. Por este motivo, los niveles elevados de glucemia durante la administración de NP, aplicando el protocolo descrito, nos va a orientar a la modificación de las cantidades de glucosa y/o adición de insulina en la fórmula. Por otro lado, los resultados obtenidos en el estudio muestran el IMC como parámetro predictor de la necesidad de restricción de glucosa en la fórmula de NP. De este modo, los pacientes que presentan sobrepeso u obesidad (IMC  $\geq$  25) se asocian con hiperglucemias relacionadas con la utilización de la NP. Otros estudios han establecido, junto con la obesidad o sobrepeso, la cirugía previa, fallo renal y la edad como predictores de hiperglucemia<sup>4,6,12,18</sup>. Señalar que en nuestro análisis se ha excluido la DM ya que es un factor que desde el inicio ha condicionado la restricción de glucosa en la fórmula según la aplicación del protocolo descrito.

Cabe destacar que no se observó asociación estadística en pacientes ingresados en UCI en contra de lo esperado y descrito por otros autores<sup>4,6</sup>, este resultado podría explicarse debido al reducido tamaño muestral del estudio, ya que es bien conocido que las alteraciones metabólicas del paciente crítico conllevan la elevación de la glucemia y resistencia a la insulina por aumento de la glucogenólisis y la gluconeogénesis. La duración de la NP muestra una tendencia a la intervención pero no se ha asociado de manera estadísticamente significativa con mayor riesgo de hiperglucemia, a diferencia de otros autores que incluso lo relacionan con estancias hospitalarias más largas<sup>4</sup>. Estos factores, además de las concentraciones diarias de glucosa en sangre, están disponibles en las historias clínicas de los pacientes hospitalizados por lo que sería conveniente considerarlos en el momento del diseño de la fórmula de NP.

En siete pacientes se iniciaron fórmulas especiales para insuficiencia renal. Éstas por las características propias de su composición (reducido contenido en proteínas) requieren baja cantidad de glucosa (100 g) para mantener la adecuada relación de calorías no proteicas por gramos de nitrógeno. Esta reducción de glucosa se realiza al elegir la fórmula, por lo que no se ha tomado como intervención de restricción de glucosa, ya que se interviene por otros motivos. Para evitar este sesgo, inicialmente se excluyeron de la regresión logística pero no se modificaron los resultados por lo que finalmente se incluyeron en el análisis. En el grupo de los pacientes intervenidos no

**Tabla 1.** Características de los pacientes (N= 58)

		N/media	%/ DE	Mín	Max
<b>Variables demográficas</b>					
Sexo	Hombre	31	53,5		
	Mujer	27	46,6		
Edad	(numérica)	66,3	14,0	27	87
	≤ 65 años	25	43,1		
	> 65 años	33	56,9		
IMC	(numérica)	26,3	4,1	16,2	35,2
	Normopeso (<25)	17	29,3		
	Sobrepeso/Obesidad (≥25)	41	20,7		
<b>Variables clínicas</b>					
Diabetes Mellitus		13	22,4		
Creatinina previa	(numérica)	1,2	1,0	0,4	6,3
	< 1,5 mg/dl	48	82,8		
	≥ 1,5 mg/dl	10	17,2		
Comorbilidades	Hipertensión arterial (SI)	32	55,2		
	Dislipemia (SI)	15	25,9		
	Problemas cardiacos (SI)	14	24,1		
	EPOC (SI)	5	8,6		
Motivo NP	Complicación de neoplasia del tracto digestivo	14	24,1		
	Postoperatorio de cirugía abdominal	25	43,1		
	Hemorragia digestiva	9	15,5		
	Deterioro clínico por sepsis	3	5,2		
	Intolerancia oral por enfermedad hepática	4	6,9		
	Intolerancia oral por otros motivos	3	5,2		
UCI (SI)		22	37,9		
Motivo ingreso	Quirúrgico	45	77,6		
	Médico	13	22,4		
<b>Nutrición y fármacos</b>					
Glucosa media en la NP (g)		145,8	41,8	100	250
Glucosa (g/kg/día)		2,2	0,8	1,1	4,4
Proteínas (g/kg/día)		0,9	0,3	0,3	1,5
Lípidos (g/kg/día)		0,8	0,3	0,3	1,7
Energía (Kcal/kg/día)		20	7	8	32,8
Gasto energético basal (kcal/día)		1.402,2	273,2	920	2.252
Insulina	SI	28	48,3		
	Unidades *	15,1	7,4	5	39,4
Duración NP (días)		12,8	10,9	2	51
<b>Variables analíticas</b>					
Cp Glucemia previa NP		129,3	42,6	59	260
Cp Glucemia media durante NP		144,8	29,7	92,4	234,7

\*Para su cálculo solo consideramos pacientes que tomen insulina. NP: nutrición parenteral. Cp: concentración plasmática. Los valores son número (N), frecuencia (%), DE (desviación estándar) y rango Mín (mínimo) y Max (máximo).



**Tabla 2.** Regresión logística (excluye a pacientes diabéticos) (N=45)

		No intervenidos (N=27)		Intervenidos (N=18)		OR	IC95%	p-valor	
		N	%	N	%				
Sexo	Hombre	16	64	9	36	1 ref			
	Mujer	11	55	9	45	1,45	0,44	4,83	0,541
Edad	(numérica)	63,9	15,2	67	13,7	1,02	0,97	1,06	0,432
	≤65 años	12	60	8	40	1 ref			
	>65 años	15	60	10	40	1,00	0,30	3,32	1,00
IMC	(numérica)	25,3	4,2	28,7	2,9	1,29	1,05	1,58	0,014
	Normopeso (<25)	10	91,9	1	9,1	1 ref			
	Sobrepeso o Obeso (≥25)	17	50	17	50	10,00	1,15	86,95	0,037
Creatinina previa	(numérica)	1,3	0,9	0,9	0,3	0,39	0,12	1,35	0,140
	<1,5 mg/dl	20	52,6	18	47,4				
	≥1,5 mg/dl	7	100						
Hipertensión arterial	No	15	68,2	7	31,8	1 ref			
	Si	12	52,2	11	47,8	1,96	0,58	6,61	0,276
Dislipemia	No	20	60,6	13	39,4	1 ref			
	Si	7	58,3	5	41,7	1,09	0,28	4,21	0,891
Problemas cardiacos	No	18	58,1	13	41,9	1 ref			
	Si	9	64,3	5	35,7	0,77	0,20	2,83	0,694
EPOC	No	24	57,1	18	41,9				
	Si	3	100						
Motivo NP	Complicación de neoplasia del tracto digestivo	5	45,5	6	54,5	2,88	0,59	13,98	0,190
	Postoperatorio de cirugía abdominal	10	58,8	7	41,2	1,68	0,40	6,96	0,474
	Otros*	12	70,6	5	29,4	1 ref			
UCI	No	17	65,4	9	34,6	1 ref			
	Si	10	52,6	9	47,4	1,7	0,39	5,70	0,860
Motivo ingreso	Quirúrgico	20	60,6	13	39,4	1 ref			
	Médico	7	58,3	5	41,7	1,09	0,28	4,21	0,891
Duración NP (días)		10,9	9,8	16,6	13,0	1,04	0,98	1,11	0,114
Glucemia previa NP (OR x10unidades glucemia)		108,9	28,7	153	49,2	1,38	1,10	1,73	0,004
Glucemia media NP (OR x10unidades glucemia)		127,9	20,6	154,6	21,8	1,83	1,24	2,71	0,002
Insulina	No	21	84	4	16	1 ref			
	Si	6	30	14	70	12,25	2,92	51,42	0,001
Unidades insulina (solo los que llevan insulina)		8,1	1,9	16,3	7,9	2,70	1,05	6,94	0,038

Se realizó un análisis de regresión logística univariante para identificar qué características individuales estaban asociadas a la intervención. Se estimó en cada caso el odds ratio crudo de la intervención y su intervalo de confianza al 95%, y el correspondiente p-valor (Test de Chi cuadrado).

\*Otros: hemorragia digestiva, deterioro clínico por sepsis, intolerancia oral por enfermedad hepática, intolerancia oral por otros motivos.

NP: nutrición parenteral. Cp: concentración plasmática. Los valores son número (N), frecuencia (%), OR (Odds ratio) e IC95% (intervalo de confianza del 95%). Diferencias significativas ( $p < 0,05$ ).

hay pacientes con Creatinina previa > 1,5 mg/dl, ya que está indicada de inicio una fórmula con restricción de proteínas y glucosa. Por este motivo, estos pacientes en la mayor parte de los casos no requieren intervención.

Algunos autores observan que la composición de la fórmula parenteral puede influir en los valores plasmáticos de glucemia (omega 3, glutamina)<sup>9</sup>, factores que no se han tenido en cuenta en este estudio ya que las fuentes de lípidos son las mismas en todos los casos y no se ha utilizado glutamina.

Tampoco disponemos de información de toda la medicación que podría afectar a la glucemia (corticoides, vasopresores etc.) dado que gran parte de pacientes están en UCI y su registro de la medicación administrada resulta difícil desde el Servicio de Farmacia al no disponer de un sistema de distribución de medicamentos en dosis unitaria en esta unidad.

La bibliografía publicada al respecto muestra que valores de glucosa previa a la NP mayores a 180 mg/dl implican un aumento de neumonía,

**Tabla 3.** Factores asociados a la eficacia de la intervención

Pacientes intervenidos no diabéticos (n=18)		HRc	IC95%	P value	
Sexo	Hombre	1 ref			
	Mujer	1,73	0,77	3,88	0,180
Edad	(numérica)	1,00	0,97	1,04	0,607
	≤ 65 años	1 ref			
	> 65 años	0,92	0,42	2,00	0,824
IMC	(numérica)	1,04	0,92	1,17	0,497
	Normopeso (<25)	1 ref			
	Sobrepeso u Obeso ≥25)	0,71	0,24	2,06	0,529
Creatinina previa	(numérica)	0,78	0,27	2,28	0,661
	< 1,5mg/dl	1 ref			
	≥ 1,5mg/dl	0,53	0,11	2,58	0,436
Hipertensión arterial	No	1 ref			
	Si	0,64	0,28	1,47	0,295
Dislipemia	No	1 ref			
	Si	1,52	0,64	3,64	0,343
Problemas cardiacos	No	1 ref			
	Si	1,05	0,36	2,99	0,932
EPOC	No	1 ref			
	Si	2,02	0,40	10,02	0,389
Motivo NP	Complicación de neoplasia del tracto digestivo	0,87	0,30	2,48	0,801
	Postoperatorio de cirugía abdominal	1,35	0,48	3,80	0,566
	Otros*	1 ref			
UCI	No	1 ref			
	Si	1,62	0,65	4,03	0,302
Motivo ingreso	Quirúrgico	1 ref			
	Médico	0,43	0,14	1,42	0,170
Glucemia previa NP (HR x10 unidades glucemia)		0,98	0,89	1,06	0,606
Glucemia media NP (HR x10 unidades glucemia)		0,84	0,71	1,01	0,071
Insulina	No	1 ref			
	Si	0,59	0,23	1,49	0,264
Unidades de insulina		0,95	0,89	1,01	0,129
Glucosa media (g) en NP (HR x10 unidades glucosa)		1,14	0,95	1,38	0,151

Se realizó un análisis de regresión de Cox en el que se consideró el tiempo desde la intervención hasta la estabilización como escala temporal y la estabilización como resultado final. Se estimó el hazard ratio, su intervalo de confianza al 95%, y el correspondiente pvalor (Test de Chi cuadrado). Se ajustó por la variable de diabetes en el modelo.

\*Otros: hemorragia digestiva, deterioro clínico por sepsis, intolerancia oral por enfermedad hepática, intolerancia oral por otros motivos. NP: nutrición parenteral. Cp: concentración plasmática. \*\*Análisis de regresión de Cox, ajustado por diabetes. Los valores son HR (Hazard ratio) e IC95% (intervalo de confianza del 95%). Diferencias significativas (p<0.05).

fallo renal y mayor duración de la estancia hospitalaria<sup>5,9,11</sup>. No obstante, se ha observado que el manejo adecuado de la hiperglucemia disminuye las complicaciones<sup>3</sup>. En nuestro estudio no se han evaluado las complicaciones de la hiperglucemia, pero si se ha intervenido en todos los pacientes con glucemias > 180 mg/dl.

Dado que las concentraciones plasmáticas de glucosa son el principal valor analítico a tener en cuenta, sería adecuado revisar los valores de referencia de hiperglucemia. En pacientes prediabéticos o no diagnosticados se podrían considerar los valores de Hemoglobina glicosilada (aunque no es un dato fácilmente disponible en todos los pacientes que no son diabéticos) y glucemias > 120 mg/dl como predictores de intervención<sup>6</sup>. Los valores elevados de glucemia no deben tenerse en cuenta si se trata de valores aislados, sino que es conveniente disponer de valores continuados

de glucemias elevadas (tal y como se indica en el protocolo), ya que el riesgo de hipoglucemia existe en cualquier paciente de riesgo que sea subsidiario de NP<sup>4</sup>. Por este motivo, no existe una unanimidad de los clínicos de reducir la cantidad de glucosa en la NP en los pacientes que presentan hiperglucemias<sup>3</sup>, por lo que es importante establecer unos valores de glucemia, donde el valor de referencia evite en mayor medida una hipoglucemia asociada a la disminución del aporte de glucosa. En el presente trabajo, los valores repetidos de > 150mg/dl y/o > 180mg/dl muestran la seguridad de la intervención, ya que no se ha registrado ningún valor de hipoglucemia durante el estudio. En nuestro protocolo, a diferencia de otros autores<sup>11,19,20</sup> que incluyen insulina desde el inicio de la NP, se realizan los ajustes de glucosa de forma escalonada para evitar hipoglucemias. Aunque se observa que la hipoglucemia tiene una incidencia baja en los

pacientes con NP, es importante prevenirla en pacientes con factores de riesgo: mayor duración de NP e insulina, pacientes diabéticos y en UCI<sup>21</sup>.

Se consideran como posibles sesgos en el presente estudio observacional los siguientes: se han recogido los resultados de la práctica clínica habitual donde se utiliza el mismo protocolo para todos los paciente, se han incluido todos los pacientes de forma consecutiva y no se han excluido pacientes que podrían haber alterado los resultados. También, los bajos aportes de proteínas (0,95 g/kg/día excluyendo los siete pacientes con IR), debidos probablemente a la extendida práctica en nuestro centro de elegir de inicio (fuera del horario laboral de mañanas) fórmulas de tricamerales comercializadas y con bajo aporte proteico, podrían influir en el peor control de la glucemia por el efecto insulínico de algunos aminoácidos y por la resistencia a la insulina inducida por este bajo aporte proteico<sup>22,25</sup>. La falta de resultados más concluyentes indica que es conveniente ser conservador en la terapia de inicio y no ser restrictivos en los aportes de glucosa para evitar el riesgo de hipoglucemia y asegurar las necesidades.

Los niveles elevados de glucemia se han asociado con un mayor riesgo de complicaciones<sup>4</sup> y, por tanto, es importante identificar aquellos pacientes en riesgo de hiperglucemia asociada a la NP y prevenir las complicaciones que podrían aparecer durante el período de administración. El beneficio del control glicémico es especialmente importante en pacientes sin diagnóstico de diabetes ya que se ha observado que la mortalidad asociada a la hiperglucemia en estos pacientes es muy superior a la de los pacientes diabéticos ya conocidos<sup>26,27</sup>. Las futuras investigaciones deberían incluir más pacientes en poblaciones concretas para establecer resultados concluyentes que ayuden a la práctica clínica diaria.

## Bibliografía

- Herranz S, Álvarez V, Frutos D, Blasco M, García C, Fernández G. Soporte nutricional con nutrición parenteral. Evolución y complicaciones asociadas. *Endocrinol Nutr.* 2013;60(6):287-93.
- Yan C-I, Huang Y-B, Chen C-Y, Huang G-S, Yeh M-K, Liaw W-J. Hyperglycemia is associated with poor outcomes in surgical critically ill patients receiving parenteral nutrition. *Acta Anaesthesiol Taiwan.* Elsevier Taiwan LLC; 2013;51(2):67-72.
- Vaquerizo C, Mesejo A, Acosta J, Ruiz S. Management of parenteral nutrition in intensive care units in Spain. *Nutr Hosp.* 2013;28(5):1498-507.
- Llop JM, Leiva E, Mateu-de Antonio J, Berlana D, Badia M, Casasín T, *et al.* Study of hyperglycemia in non critically-ill patients receiving parenteral nutrition: incidence and risk factors. *Nutr Hosp.* 2012;27(5):1521-6.
- Pasquel FJ. Hyperglycemia During Total Parenteral Nutrition. *Diabetes Care.* 2010;33(4):33-5.
- Roehl KA, Lach K, Colman AE, Bacon CA, Singh S, Peterson SJ, *et al.* Predictors of Insulin Requirements Among Hospitalized Adults Receiving Parenteral Nutrition. *J Parenter Enter Nutr.* 2013;37(6):755-62.
- Sarkisian S, Fenton TR, Shaheen AA, Raman M. Parenteral nutrition-associated hyperglycemia in noncritically ill inpatients is associated with higher mortality. *Can J Gastroenterol.* 2010;24(7):453-7.
- Domínguez-Berrueta MCH, de Rosales AMM, Pérez M. Análisis de los parámetros nutricionales y ajuste de requerimientos de la nutrición parenteral de inicio en el paciente crítico postquirúrgico. *Nutr Hosp.* 2014;29(2):402-10.
- Olveira G, Tapia MJ, Ocón J, Cabrejas-Gómez C, Ballesteros-Pomar MD, Vidal-Casariago A, *et al.* Parenteral nutrition-associated hyperglycemia in non-critically ill inpatients increases the risk of in-hospital mortality (multicenter study). *Diabetes Care.* 2013;36(5):1061-6.
- Murad MH, Coburn JA, Coto-Yglesias F, Dzyubak S, Hazem A, Lane MA, *et al.* Glycemic control in non-critically ill hospitalized patients: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(1):49-58.
- Jakoby MG, Nannapaneni N. An Insulin Protocol for Management of Hyperglycemia in Patients Receiving Parenteral Nutrition Is Superior to Ad Hoc Management. *J Parenter Enter Nutr.* 2012;36:183-8.
- Olveira G, Tapia MJ, Ocón J, Cabrejas-Gómez C, Ballesteros-Pomar MD, Vidal-Casariago A *et al.* Prevalence of diabetes, prediabetes, and stress hyperglycemia: insulin therapy and metabolic control in patients on total parenteral nutrition (prospective multicenter study). *Endocr Pract.* 2015;21(1):59-67.
- Evans CH, Lee J, Ruhlman MK. Optimal glucose management in the perioperative period. *Surg Clin North Am.* 2015;95(2):337-54. DOI: 10.1016/j.suc.2014.11.003
- Lee H, Koh SO, Park MS. Higher dextrose delivery via TPN related to the development of hyperglycemia in non-diabetic critically ill patients. *Nutr Res Pract.* 2011;5(5):450-4.
- Gosmanov AR, Umpierrez GE. Management of hyperglycemia during enteral and parenteral nutrition therapy. *Curr Diab Rep.* 2013 Feb;13(1):155-62.
- Vaquerizo C, Grau T, Juan M. Recomendaciones para el soporte nutricional y metabólico especializado del paciente crítico. Actualización. Consenso SEMICYUC-SENPE: Hiperglucemia y diabetes mellitus. *Med Intensiva.* 2011;35(Supl 1):48-52.
- Singer P, Berger MM, Berghe G Van Den, Biolo G, Calder P, Forbes A, *et al.* ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition : Intensive care. *Clin Nutr.* 2009;28(4):387-400.
- Edakkanambeth Varayil J, Yadav S, Miles JM, Okano A, Kelly DG, Hurt RT, Mundi MS. Hyperglycemia During Home Parenteral Nutrition Administration in Patients Without Diabetes. *J Parenter Enter Nutr.* 2017;41(4):672-7.
- Neff K, Donegan D, MacMahon J, O'Hanlon CK N, Agha A, Thompson C, Smith D. Management of parenteral nutrition associated hyperglycemia : A comparison of subcutaneous and intravenous insulin regimen. *Ir Med J.* 2014;107(5):141-3.
- Oghazian MB, Javadi MR, Radfar M, Torkamandi H, Sadeghi M, Hayatshahi A *et al.* Effectiveness of regular versus glargine insulin in stable critical care patients receiving parenteral nutrition: a randomized controlled trial. *Pharmacotherapy.* 2015;35(2):148-57.
- Kelly F, Kinnare, Cheryl A, Bacon, Yimin Chen DCS, Peterson SJ. Risk factors for predicting hypoglycemia in patients receiving concomitant parenteral nutrition and insulin therapy. *J Acad Nutr Diet.* 2013;13(2):263-8. DOI: 10.1016/j.jand.2012.11.007
- Singer P, Hiesmayr M, Biolo G, Felbinger TW, Berger MM, Goeters C, *et al.* Pragmatic approach to nutrition in the ICU: expert opinion regarding which calorie protein target. *Clin Nutr.* 2014;33(2):246-51.
- Azzout-Marniche D, Gaudichon C, Tomé D. Dietary protein and blood glucose control. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2014;17(4):349-54.
- Fujita S, Rasmussen BB, Cadenas JG, Grady JJ, Volpi E. Effect of insulin on human skeletal muscle protein synthesis is modulated by insulin-induced changes in muscle blood flow and amino acid availability. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2006;291(4):E745-54.
- Abdulla H, Smith K, Atherton PJ, Idris I. Role of insulin in the regulation of human skeletal muscle protein synthesis and breakdown: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia.* 2016;59(1):44-55.
- Umpierrez GE, Isaacs SD, Bazargan N, You X, Thaler LM, Kitabchi AE. Hyperglycemia: an independent marker of in-hospital mortality in patients with undiagnosed diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(3):978-82.
- Hoang QN, Pisani MA, Inzucchi S, Hu B, Honiden S. The prevalence of undiagnosed diabetes mellitus and the association of baseline glycemic control on mortality in the intensive care unit: a prospective observational study. *J Crit Care.* 2014;29(6):1052-6.

En conclusión, la hiperglucemia en los pacientes con NP es una alteración muy frecuente y requiere un manejo exhaustivo. La estandarización de las formulaciones y la protocolización de las intervenciones aportan calidad y seguridad al proceso. Los valores de glucemia previos a la NP, la diabetes y los valores de IMC > 25 son predictores de hiperglucemia, por tanto una temprana intervención para prevenir y corregir la hiperglucemia podría mejorar los resultados clínicos en pacientes con NP.

## Financiación

Sin financiación.

## Conflicto de intereses

Sin conflictos de interés.

## Aportación a la literatura científica

Los resultados muestran la alta incidencia de hiperglucemia en pacientes diabéticos, con valores de glucemia previos a la nutrición parenteral elevados y con IMC > 25, y por tanto la necesidad de realizar una intervención temprana.

Los valores de IMC > 25 se añaden como factores predictores al protocolo de intervención y, junto con la glucemia previa a la nutrición parenteral y la diabetes, orientan al diseño de la nutrición parenteral para la mejora del control de la hiperglucemia.

**How to cite this article:**

- García Martínez T, Montañes Pauls B, Vicedo Cabrera AM,
- Liñana Granell C, Ferrando Piqueres R. Predictive factors of
- hyperglycemia in hospitalized adults receiving total parenteral nutrition.
- Farm Hosp. 2017;41(6):667-673.



## ORIGINALS

Bilingual edition english/spanish

## Predictive factors of hyperglycemia in hospitalized adults receiving total parenteral nutrition

### Factores predictivos de hiperglucemia en adultos hospitalizados con nutrición parenteral total

Teresa García Martínez<sup>1</sup>, Belén Montañes Pauls<sup>1</sup>, Ana María Vicedo Cabrera<sup>2</sup>, Carla Liñana Granell<sup>1</sup>, Raul Ferrando Piqueres<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Pharmacy Unit, Hospital General Universitario de Castellón, Castellón de la Plana. <sup>2</sup>Epidemiology and Public Health CIBER (Biomedical Research Networking Centre) (CIBERESP). Spain.

**Author of correspondence**

Teresa García Martínez  
Hospital General Universitario de Castellón,  
Avenida Benicàssim s/n. CP: 12004.  
Castellón de la Plana. España.

Correo electrónico:  
garciamartinez.t@gmail.com

Recibido el 1 de marzo de 2017;  
aceptado el 28 de julio de 2017.

DOI: 10.7399/fh.10784

**Abstract**

**Objective:** To know those predictive factors of hyperglycemia that could guide us the design of a parenteral nutrition and it could avoid later complications associated with it.

**Methods:** A prospective observational study was designed; adult hospitalized patients who received total parenteral nutrition at least 48 hours were included. Nutritional and pharmacotherapeutic follow-up were performed according to usual practice. Variables collected included demographic, clinical, analytical and nutrition and pharmacotherapy.

**Results:** Fifty-eight patients were included, with 28 patients (48.3%) with glucose restriction. This intervention was statistically associated with elevated glycemia prior to parenteral nutrition (OR: 1.38, 95% CI 1.11-1.73,  $p=0.004$ ) and BMI (OR: 1.29, 95% CI 1.05-1.58,  $p=0.014$ ), with more frequent intervention was in patients with BMI > 25 (overweight and obese) (OR: 10.00; 95% CI 1.15-86.95,  $p=0.037$ ).

**Conclusions:** Pre-parenteral glycemic values, diabetes and BMI values > 25 are predictors of hyperglycemia, so a early intervention to prevent and correct hyperglycemia may improve clinical outcomes in patients with parenteral nutrition.

**Resumen**

**Objetivo:** Conocer aquellos factores predictivos de hiperglucemia que orienten al diseño de una nutrición parenteral de inicio que nos permita evitar posteriores complicaciones asociadas a la misma.

**Métodos:** Se diseñó un estudio prospectivo observacional en el que se incluyeron los pacientes adultos hospitalizados con nutrición parenteral total por vía central con al menos 48 horas de duración; se realizó un seguimiento nutricional y farmacoterapéutico según la práctica habitual; se recogieron variables demográficas, clínicas, analíticas y relacionadas con la nutrición y la farmacoterapia.

**Resultados:** Se incluyeron 58 pacientes, se intervino con restricción de glucosa en 28 pacientes (48,3%). Esta intervención se asoció de manera estadísticamente significativa a glucemia elevada previa a la nutrición parenteral (OR: 1,38; IC 95% 1,11-1,73,  $p=0,004$ ) e IMC (OR: 1,29; IC 95% 1,05-1,58,  $p=0,014$ ), siendo más frecuente la intervención en los pacientes con IMC > 25 (sobrepeso y obesidad) (OR: 10,00; IC 95% 1,15-86,95,  $p=0,037$ ).

**Conclusiones:** Los valores de glucemia previos a la nutrición parenteral, la diabetes y los valores de IMC > 25 son predictores de hiperglucemia; por tanto, una temprana intervención para prevenir y corregir la hiperglucemia podría mejorar los resultados clínicos en pacientes con nutrición parenteral.

**KEYWORDS**

Parenteral nutrition; Hyperglycemia; Risk factors; Body mass index; Diabetes; Glucose.

**PALABRAS CLAVES**

Nutrición parenteral; Hiperglucemia; Factores de riesgo; Índice de masa corporal; Diabetes; Glucosa.



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia  
Articles published in this journal are licensed with a  
Creative Commons Attribution 4.0  
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>  
La revista Farmacia no cobra tasas por el envío de trabajos,  
ni tampoco por la publicación de sus artículos.

## Introduction

Parenteral nutrition (PN) maintains an adequate nutritional status, which is important in order to improve disease prognosis and sustain an appropriate immune system<sup>1,2</sup>. The beneficial effects of PN have been well established, but some studies have questioned its safety due to the risk of derived complications, such as hyperglycemia, with an incidence ranging from 10 to 88% according to literature<sup>1,3-6</sup>.

PN is associated with a higher frequency of hyperglycemia and insulin requirements<sup>7</sup> because glucose in NP will go straight into peripheral circulation, reaching high systemic levels, but remaining low in portal circulation<sup>3</sup>. On the other hand, there is an increase in metabolic pathways (gluconeogenesis and glycogenolysis) mediated by hormonal regulation and proinflammatory cytokines<sup>2,8</sup>. As a consequence, there is sustained hyperglycemia together with hyperinsulinemia and various side effects such as hyperosmolarity, glycosuria, excess of CO<sub>2</sub>, liver impairment, etc.<sup>3</sup>.

Critical patients will frequently develop hyperglycemia secondary to stress and their hypermetabolic condition due to acute lesion<sup>3</sup>. Some non-critical patients, even without any previous history of diabetes mellitus (DM) or glucose intolerance, will respond to PN with very severe hyperglycemia; this will subsequently entail correction through fast-acting insulin and the modification of the PN formulation as soon as possible<sup>9</sup>.

Hyperglycemia is a common and undesirable complication of PN, and it represents a good marker for results, morbidity and mortality<sup>1,4,6,10-13</sup>. High glucose levels in blood can lead to severe complications such as infections, sepsis, renal failure or respiratory failure<sup>4</sup>.

PN formulation provides glucose continuously, and therefore higher glucose levels in PN are associated with higher hyperglycemia<sup>14</sup>. For this reason, it must be ensured that each patient will receive the adequate intake of carbohydrates and insulin<sup>7</sup>, taking into account that nutritional requirements are higher in hypercatabolic states<sup>9</sup>.

Glucose restriction in PN is one of the potential strategies for glycemic control in patients on PN, and the one conducted in our setting; but other strategies have also been studied, even though without any conclusive outcomes, such as the combination of PN and enteral nutrition, the delay in PN initiation, the addition of glutamine or chromium, or the use of certain lipid emulsions in PN formulation, etc<sup>15</sup>.

Following recommendations by scientific societies, the content of glucose as an energy substrate will be adjusted in order to maintain glycemic values below 150 mg/dl, with the required content of exogenous insulin<sup>16,17</sup>. Values above 180 mg/dl might be associated with worse clinical results<sup>8,11,12</sup>. All this reinforces the need to achieve strict glucose control, because it is associated with a lower risk of complications in hospitalized patients<sup>9</sup>.

Previous glucose levels can orientate towards initiating a therapy with glucose restriction in patients with DM; however, in other non-diabetic patients who develop hyperglycemia, no initial restrictions will be usually made. Knowing the predisposing factors before PN initiation would allow to adapt the initial PN formulation for each individual patient, thus reducing the risk of hyperglycemia and its subsequent complications<sup>9</sup>.

The primary objective of this study is to understand the predictive factors of hyperglycemia. The secondary objectives are to compare those patients with intervention (glucose reduction in PN) vs. those without intervention, and to determine which factors are associated with a higher efficacy in said intervention.

## Methods

A prospective observational study was designed and conducted during six months (November, 2015 to April, 2016), including consecutively all adult patients hospitalized (critical and non-critical) receiving total PN through a central line for at least 48 hours. Those patients included were followed up from PN initiation to its discontinuation, EN initiation, or oral tolerance.

## Data collection

The following data were collected during the study:

*Demographical variables:* gender, age, weight, body mass index (BMI) calculated through weight (kg)/ (height (m))<sup>2</sup>.

### *Clinical variables:*

- Clinical Record: insulin-dependent diabetic or not, previous creatinine, basal comorbidities (hypertension, dyslipidemia, heart conditions, COPD).
- Reason for PN (complication of a GI tract neoplasia, abdominal surgery post-operative period, GI hemorrhage, clinical deterioration due to sepsis, oral intolerance due to liver disease, or oral intolerance for other reasons).
- Clinical or surgical condition.
- Stay at the ICU (Intensive Care Unit) or not.

### *Nutrition and Drug Therapy:*

- Type of PN administered (mean volume of glucose, proteins and lipids administered (g/kg/24h)).
- Basal energy expenditure (BEE) (Kcal/24h), Kcal in the PN administered (Kcal/24h) and association between both (proportion).
- Need for insulin during PN: yes (subcutaneous or intravenous) or not.
- Days until development of hyperglycemia.
- Duration of PN (in days).

### *Lab Test Variables:*

- Glucose levels previous to PN (mg/dl)\*.
- Mean daily glucose levels during PN\*: the daily mean value is estimated from the glucose concentrations measured every 8 hours.
- Days until glycemic normalization after glucose restriction.

\*Hyperglycemia was defined as > 150mg/dl glucose levels in plasma.

## Protocol for nutritional intervention

The follow-up for patients on PN was conducted according to the usual protocol described below.

After PN prescription, the total PN formulation was calculated based on the caloric and clinical needs of each patient, through the estimation of basal energy expenditure by Harris-Benedict (HB). Formulations with glucose restriction were initiated from the start in patients with DM:

- *D1 Formulations* (50 g glucose restriction from their nutritional needs).
- *D2 Formulations* (100 g glucose restriction from their nutritional needs).

The Pharmacy Unit conducted daily follow-up for patients on PN, taking into account the following premises:

- In any case, the minimum values of glucose in the formulations were 100 g per day.
- In diabetic patients, PN was initiated with a restricted formulation of 100 g glucose (*D2 Formulation*).
- Blood glucose tests (with capillary glucometer) were conducted every 8 hours since PN initiation.
- If glucose restriction was sustained over time, daily Kcal were compensated with lipids.

Glucose adjustments in PN were made according to the current protocol prepared by the Pharmacy Unit and the Endocrinology Unit (Figure 1). The mode of action consisted in the daily adjustment of glucose volume in the PN formulation, based on the glycemic values recorded in the 24 previous hours (blood glucose tests):

- If three consecutive glucose levels > 150 mg/l or two > 180 mg/l were observed, there was a glucose reduction of 50 g per day, up to a minimum 100 g glucose in PN.
- If high glycemic values continued subsequently, insulin was added to PN (the volume was two thirds of the fast-acting insulin administered the day before, according to the outcomes of the sliding scale).

The PN formulations prepared were standardized according to protein and glucose grams; and initially contained the same volume of lipids, micronutrients and electrolytes. These were the basis for PN prescription and preparation, and were used as a model to modify the adjustment to the individual requirements of each patient according to their daily clinical and lab test evolution.

## Statistical Analysis

A descriptive analysis of the individual characteristics of patients was conducted, both in the total sample and by groups with intervention (patients who had undergone glucose reduction or insulin addition in their PN according to the protocol in figure 1) and without intervention. There was an estimation of the mean value, standard deviation, maximum and minimum values of quantitative variables; while qualitative or discrete variables were described through absolute (N) and relative (%) frequency throughout the sample. A univariate logistical regression analysis was conducted in order to identify which individual characteristics were associated with the intervention. The odds ratio of the intervention was estimated in each case, as well as their 95% Confidence Interval, and the relevant p-value (Square Chi Test). It was decided to exclude diabetic patients for this analysis, because they would require intervention by protocol. A second stage intended to determine which individual factors would be associated with higher efficacy in the intervention; to this end, a Cox Regression Analysis was conducted, considering the time from intervention to stabilization as time scale, and stabilization as final outcome. There was an estimation of hazard ratio, its 95% Confidence Interval, and the relevant p-value (Square Chi Test). There was an adjustment by the diabetes variable in the model. The STATA (version 11) statistical program was used.

## Results

Fifty-eight (58) patients on PN were included; there was nutritional and pharmacotherapeutical follow-up according to usual practice. PN was administered through central line to all 58 patients, with a continuous perfusion during 24 hours (not cyclic). The mean contents ( $\pm$  standard deviation) of carbohydrates were 2.2 ( $\pm$ 0.8) g/kg/day, the protein contents were 0.9 ( $\pm$ 0.3) g/kg/day, and 0.8 ( $\pm$ 0.3) g/kg/day of lipids. The mean BEE was 1402.27 ( $\pm$ 273.24) kcal/day, with a mean daily intake of 20kcal ( $\pm$ 7) /kg/day, which represented 99.7% of the BEE for each patient estimated through HB. All formulations were supplemented with vitamins and trace elements. There was a mean follow-up of 12 days (from 2 to 51 days). Hyperglycemia developed in diabetic patients on the first day of PN administration, while for non-diabetic patients, this occurred after a mean 2.3 days (from 1 to 10 days).

Forty-five (45) patients (77.5% of the sample) had not been diagnosed with diabetes; however, 40% of them (18 patients) presented hyperglycemia during follow-up. There was an intervention in all diabetic patients, except for three patients who presented 120mg/dl glycaemia

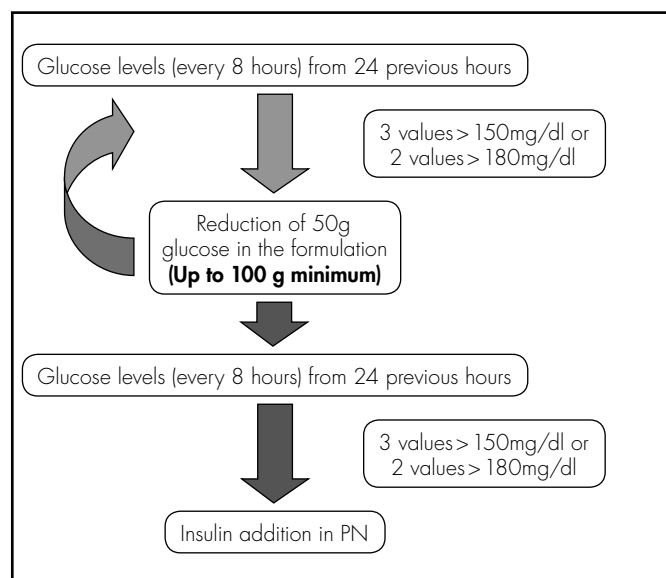


Figure 1. Protocol for Glucose Reduction in PN.

before PN, and it was decided not to restrict glucose to 100g. Table 1 shows all variables collected from the 58 patients included in the study.

There was a glucose restriction intervention in 28 patients (48.3%). Analysis by logistical regression was conducted in two arms: 28 patients with intervention for alteration of glucose levels (with intervention) and 30 patients for whom no glucose modification was conducted in their PN (without intervention). Given that diabetes determines intervention by protocol (OR: 5; CI 95% 1.21-20.77,  $p=0.026$ ), statistical analysis was conducted excluding diabetic patients (10 patients in the intervention group arm and 3 patients without intervention). Table 2 shows the outcomes of the logistical regression.

The intervention was associated in a statistically significant way to previous high glucose levels (OR: 1.38; CI 95% 1.11-1.73,  $p=0.004$ ) and BMI (OR: 1.29; CI 95% 1.05-1.58,  $p=0.014$ ); intervention was more frequent in patients with BMI > 25 (overweight and obese) (OR: 10.00; CI 95% 1.15-86.95,  $p=0.037$ ).

Mean glucose levels during PN were higher in the intervention arm (OR: 1.83; CI 95% 1.24-2.72,  $p=0.002$ ), as well as insulin administration (OR: 12.25; CI 95% 2.92-51.42,  $p=0.001$ ) and the number of insulin units (OR: 2.70; CI 95% 1.05-6.94,  $p=0.038$ ). A trend towards significance was observed in the association with intervention in patients with neoplasia and with the higher duration of PN. No statistical significance was achieved for the intervention with gender, age, stay at ICU, reason for admission, and comorbidities.

There was an analysis of the intervention efficacy based on time. The analysis results are shown in table 3. The fast glucose normalization was not associated in a statistically significant way with any of the factors studied. There is a trend for fast glucose normalization after the intervention in women (HRc: 1.73; CI 95% 0.97-1.04,  $p=0.180$ ) and with clinical reason (HRc: 0.43; CI 95% 0.14-1.42,  $p=0.170$ ).

## Discussion

As other authors have already stated<sup>9</sup>, understanding the predisposing factors previous to PN initiation will allow us to adapt the initial PN formulation individually for each patient, thus reducing the risk of hyperglycemia and its subsequent complications. For this reason, high glucose levels during PN administration, applying the described protocol, will orientate us towards the modification of glucose volume and/or the addition of insulin to the formulation. On the other hand, the study outcomes show that BMI is a parameter predicting the need for glucose restriction in the PN formulation. Therefore, those patients who present excess weight or obesity (BMI  $\geq$  25) are associated with hyperglycemia linked to the use of PN. Other studies have determined that previous surgery, renal failure and age are predictors of hyperglycemia, as well as obesity and excess weight<sup>4,6,12,18</sup>. We must point out that DM has been excluded from our analysis, because this is a factor that has determined glucose restriction in the formulation since the start, according to the application of the protocol described.

It is worth highlighting that no statistical association was observed in patients hospitalized in the ICU, against what was expected and described by other authors<sup>4,6</sup>: this result could be explained by the reduced sample size of the study, because it is well known that metabolic alterations of critical patients entail an elevation in glucose levels and insulin resistance due to an increase in glycogenolysis and gluconeogenesis. PN duration showed a trend towards intervention, but was not associated in a statistically significant way with a higher risk of hyperglycemia, unlike other authors who even associated it with longer hospital stays<sup>4</sup>. These factors, as well as the daily concentrations of glucose in blood, are available in clinical records for hospitalized patients, and therefore it would be convenient to take them into account at the time of designing the PN formulation.

Special formulations for renal failure were initiated in seven patients. Due to the characteristics of their composition (reduced protein content), these require a low volume of glucose (100 g) to maintain an adequate ratio of non-protein calories per nitrogen gram. This glucose reduction is conducted when choosing the formulation, and therefore it has not been taken as a glucose restriction intervention, because there are other reasons for the intervention. In order to avoid this bias, these were initially excluded from logistical regression, but outcomes were not modified, so they were finally included in the analysis.

**Table 1.** Characteristics of patients (N=58)

		N/mean	%/ SD	Min	Max
<b>Demographical Variables</b>					
Gender	Male	31	53.5		
	Female	27	46.6		
Age	(number)	66.3	14.0	27	87
	≤ 65-year-old	25	43.1		
	> 65-year-old	33	56.9		
BMI	(number)	26.3	4.1	16.2	35.2
	Normal weight (<25)	17	29.3		
	Overweight/Obesity (≥ 25)	41	20.7		
<b>Clinical Variables</b>					
Diabetes Mellitus		13	22.4		
Previous Creatinine	(number)	1.2	1.0	0.4	6.3
	< 1.5 mg/dl	48	82.8		
	≥ 1.5 mg/dl	10	17.2		
Comorbidities	Hypertension (YES)	32	55.2		
	Dyslipidemia (YES)	15	25.9		
	Heart conditions (YES)	14	24.1		
	COPD (YES)	5	8.6		
Reason for PN	Complication of GI tract neoplasia	14	24.1		
	Post-operative period after abdominal surgery	25	43.1		
	GI hemorrhage	9	15.5		
	Clinical deterioration due to sepsis	3	5.2		
	Oral intolerance due to liver disease	4	6.9		
	Oral intolerance for other reasons	3	5.2		
ICU (YES)		22	37.9		
Reason for admission	Surgical	45	77.6		
	Clinical	13	22.4		
<b>Nutrition and drugs</b>					
Mean glucose in PN (g)		145.8	41.8	100	250
Glucose (g/kg/day)		2.2	0.8	1.1	4.4
Proteins (g/kg/day)		0.9	0.3	0.3	1.5
Lipids (g/kg/day)		0.8	0.3	0.3	1.7
Energy (Kcal/kg/day)		20	7	8	32.8
Basal Energy Expenditure (kcal/day)		1,402.2	273.2	920	2,252
Insulin	YES	28	48.3		
	Units *	15.1	7.4	5	39.4
PN Duration (days)		12.8	10.9	2	51
<b>Lab Test Variables</b>					
Glucose Pc previous to PN		129.3	42.6	59	260
Mean glucose Pc during PN		144.8	29.7	92.4	234.7

\*Only patients receiving insulin are considered for this estimation. PN: parenteral nutrition; Pc: plasma concentration. Values are number (N), frequency (%), SD (standard deviation) and Min (minimum) & Max (maximum) range.

**Table 2.** Logistical regression (excluding diabetic patients) (N = 45)

		Without intervention (N=27)		With intervention (N=18)		OR	IC95%	p-value	
		N	%	N	%				
Gender	Male	16	64	9	36	1 ref			
	Female	11	55	9	45	1.45	0.44	4.83	0.541
Age	(number)	63.9	15.2	67	13.7	1.02	0.97	1.06	0.432
	≤ 65 year-old	12	60	8	40	1 ref			
	> 65 year-old	15	60	10	40	1.00	0.30	3.32	1.00
BMI	(number)	25.3	4.2	28.7	2.9	1.29	1.05	1.58	0.014
	Normal weight (<25)	10	91.9	1	9.1	1 ref			
	Overweight or Obese (≥25)	17	50	17	50	10.00	1.15	86.95	0.037
Previous Creatinine	(number)	1.3	0.9	0.9	0.3	0.39	0.12	1.35	0.140
	< 1.5 mg/dl	20	52.6	18	47.4				
	≥ 1.5 mg/dl	7	100						
Hypertension	No	15	68.2	7	31.8	1 ref			
	Yes	12	52.2	11	47.8	1.96	0.58	6.61	0.276
Dyslipidemia	No	20	60.6	13	39.4	1 ref			
	Yes	7	58.3	5	41.7	1.09	0.28	4.21	0.891
Heart conditions	No	18	58.1	13	41.9	1 ref			
	Yes	9	64.3	5	35.7	0.77	0.20	2.83	0.694
COPD	No	24	57.1	18	41.9				
	Yes	3	100						
Reason for PN	Complication of GI tract neoplasia	5	45.5	6	54.5	2.88	0.59	13.98	0.190
	Post-operative period after abdominal surgery	10	58.8	7	41.2	1.68	0.40	6.96	0.474
	Other*	12	70.6	5	29.4	1 ref			
ICU	No	17	65.4	9	34.6	1 ref			
	Yes	10	52.6	9	47.4	1.7	0.39	5.70	0.860
Reason for admission	Surgical	20	60.6	13	39.4	1 ref			
	Clinical	7	58.3	5	41.7	1.09	0.28	4.21	0.891
PN Duration (days)		10.9	9.8	16.6	13.0	1.04	0.98	1.11	0.114
Glucose previous to PN (OR x10 glucose units)		108.9	28.7	153	49.2	1.38	1.10	1.73	0.004
Mean PN glucose (OR x10 glucose units)		127.9	20.6	154.6	21.8	1.83	1.24	2.71	0.002
Insulin	No	21	84	4	16	1 ref			
	Yes	6	30	14	70	12.25	2.92	51.42	0.001
Insulin Units (only those on insulin)		8.1	1.9	16.3	7.9	2.70	1.05	6.94	0.038

A univariate logistical regression analysis was conducted in order to identify which individual characteristics were associated with the intervention. In each case, the raw odds ratio of the intervention was calculated, and its Confidence Interval at 95%, and the relevant p-value (Square Chi Test).

\*Other: GI hemorrhage, clinical deterioration due to sepsis, oral intolerance due to hepatic disease, oral intolerance for other reasons.

PN: parenteral nutrition; P<sub>c</sub>: plasma concentration, The values are number (N), frequency (%), OR (Odds ratio) and CI95% (Confidence Interval of 95%). Significant differences (p<0.05).

In the arm of patients with intervention there are no patients with previous creatinine > 1.5 mg/dl, because a formulation with protein and glucose restriction is indicated from the start. For this reasons, no intervention is required in the majority of these patients.

Some authors have observed that the composition of the parenteral formulation can have an impact on glucose levels in plasma (omega 3, glutamine)<sup>9</sup>; these factors have not been taken into account in this study, because lipid sources are the same in all cases, and no glutamine has

been used. Moreover, we have no information about all the medication that could affect glucose levels (corticosteroids, vasopressor agents, etc.), given that a great proportion of the patients are in the ICU, and it is difficult for the Pharmacy Unit to obtain a record of the medication administered, as there is no system for medication distribution per units in this hospital unit.

The literature published regarding this shows that glucose levels > 180 mg/dl previous to PN will entail an increase in pneumonia, renal failure,



**Table 3.** Factors associated with the efficacy of intervention

Non-diabetic patients with intervention (n=18)		HRC	CI95%	P value	
Gender	Male	1 ref			
	Female	1.73	0.77	3.88	0.180
Age	(number)	1.00	0.97	1.04	0.607
	≤ 65-year-old	1 ref			
	> 65-year-old	0.92	0.42	2.00	0.824
BMI	(number)	1.04	0.92	1.17	0.497
	Normal weight (<25)	1 ref			
	Overweight or Obese ≥25)	0.71	0.24	2.06	0.529
Previous Creatinine	(number)	0.78	0.27	2.28	0.661
	< 1,5 mg/dl	1 ref			
	≥ 1,5 mg/dl	0.53	0.11	2.58	0.436
Hypertension	No	1 ref			
	Yes	0.64	0.28	1.47	0.295
Dyslipidemia	No	1 ref			
	Yes	1.52	0.64	3.64	0.343
Heart conditions	No	1 ref			
	Yes	1.05	0.36	2.99	0.932
COPD	No	1 ref			
	Yes	2.02	0.40	10.02	0.389
Reason for PN	Complication of GI tract neoplasia	0.87	0.30	2.48	0.801
	Post-operative period after abdominal surgery	1.35	0.48	3.80	0.566
	Other*	1 ref			
ICU	No	1 ref			
	Yes	1.62	0.65	4.03	0.302
Reason for admission	Surgical	1 ref			
	Clinical	0.43	0.14	1.42	0.170
Glucose previous to PN (OR x10 glucose units)		0.98	0.89	1.06	0.606
Mean PN glucose (OR x10 glucose units)		0.84	0.71	1.01	0.071
Insulin	No	1 ref			
	Yes	0.59	0.23	1.49	0.264
Insulin Units		0.95	0.89	1.01	0.129
Mean glucose (g) in PN (HR x10 Glucose Units)		1.14	0.95	1.38	0.151

A Cox Regression analysis was conducted, considering the time from intervention until stabilization as time scale, and stabilization as final outcome. Hazard ratio was estimated, Confidence Interval at 95%, and the relevant p-value (Chi Square Test). It was adjusted by the diabetes variable in the model.

\*Other: GI hemorrhage, clinical deterioration due to sepsis, oral intolerance due to hepatic disease, oral intolerance for other reasons. PN: parenteral nutrition, PC: plasma concentration. \*\*Cox Regression analysis, adjusted by diabetes. Values are HR (Hazard ratio) and CI95% (95% Confidence Interval). Significant differences (p<0.05).

and a higher duration of hospital stay<sup>5,9,11</sup>. However, it has been observed that an adequate management of hyperglycemia will reduce complications<sup>13</sup>. There has been no assessment of hyperglycemia complications in our study, but there has been intervention in all patients with glucose levels > 180 mg/dl.

Given that glucose concentrations in plasma are the main lab test value to be considered, it would be adequate to review the values of reference for hyperglycemia. In pre-diabetic or non-diagnosed patients, it could be considered that > 120 mg/dl values of glucose and of glycated haemoglobin (though the latter is not easily available in all non-diabetic patients) are predictors for intervention<sup>6</sup>. High glucose levels should not be taken into account if isolated; it is convenient to have continuous levels of high

glucose (as stated in the protocol), because there is risk of hyperglycemia in any high-risk patient who is adequate for PN<sup>4</sup>. For this reason, there is no consensus among clinicians in terms of reducing the glucose volume in the PN for patients who present hyperglycemia<sup>3</sup>, and therefore it is important to determine glucose reference levels in order to avoid to a higher extent the development of hypoglycemia associated to a reduction in glucose intake. In this study, repeated values of > 150 mg/dl and/or > 180mg/dl show the safety of the intervention, because no hypoglycemia value has been recorded throughout. In our protocol, unlike other authors<sup>11,19,20</sup> who have included insulin since PN initiation, glucose adjustments are laddered in order to prevent hypoglycemia. Even though it has been observed that there is a low incidence of hypoglycemia in patients on PN, its prevention

is important in patients with risk factors: longer PN nutrition and insulin, diabetic patients, and those in the ICU<sup>21</sup>.

The following are considered potential biases in this observational study: data from daily clinical practice have been collected, where the same protocol is used for all patients, there has been a consecutive inclusion of all patients, and no patients have been excluded who could have altered the outcomes. Moreover, low protein contents (0.95 g/kg/day, excluding the seven patients with renal failure), probably due to the widespread practice in our centre of choosing initially (off the morning working hours) marketed three-chamber formulations with low protein contents, could have a negative impact on glucose level control, due to the insulinotropic effect of some amino acids and the insulin resistance induced by this low protein intake<sup>22,25</sup>. The lack of more conclusive results show the convenience of being more conservative in terms of initiation therapy, and not restrictive in terms of glucose contents, in order to prevent the risk of hypoglycemia and meet the needs.

High glucose levels have been associated with a higher risk of complications<sup>4</sup>, and therefore it is important to identify those patients with risk of hyperglycemia associated with PN, and to prevent any complications that could appear during the period of administration. The benefit of glucose control is particularly important in patients without diagnosis of diabetes, because it has been observed that mortality associated with hyperglycemia is highly superior in these patients than in already known diabetic patients<sup>26,27</sup>. Future research should include more patients in specific populations, in order to reach conclusive outcomes that will be useful for daily clinical practice.

## Bibliography

- Herranz S, Álvarez V, Frutos D, Blasco M, García C, Fernández G. Soporte nutricional con nutrición parenteral. Evolución y complicaciones asociadas. *Endocrinol Nutr.* 2013;60(6):287-93.
- Yan C-L, Huang Y-B, Chen C-Y, Huang G-S, Yeh M-K, Liaw W-J. Hyperglycemia is associated with poor outcomes in surgical critically ill patients receiving parenteral nutrition. *Acta Anaesthesiol Taiwan.* Elsevier Taiwan LLC; 2013;51(2):67-72.
- Vaquerizo C, Mesejo A, Acosta J, Ruiz S. Management of parenteral nutrition in intensive care units in Spain. *Nutr Hosp.* 2013;28(5):1498-507.
- Llop JM, Leiva E, Mateu-de Antonio J, Berlana D, Badia M, Casasín T, *et al.* Study of hyperglycemia in non critically-ill patients receiving parenteral nutrition: incidence and risk factors. *Nutr Hosp.* 2012;27(5):1521-6.
- Pasquel FJ. Hyperglycemia During Total Parenteral Nutrition. *Diabetes Care.* 2010;33(4):33-5.
- Roehl KA, Lach K, Colman AE, Bacon CA, Singh S, Peterson SJ, *et al.* Predictors of Insulin Requirements Among Hospitalized Adults Receiving Parenteral Nutrition. *J Parenter Enter Nutr.* 2013;37(6):755-62.
- Sarkisian S, Fenton TR, Shaheen AA, Raman M. Parenteral nutrition-associated hyperglycemia in noncritically ill inpatients is associated with higher mortality. *Can J Gastroenterol.* 2010;24(7):453-7.
- Domínguez-Berrueta MCH, de Rosales AMM, Pérez M. Análisis de los parámetros nutricionales y ajuste de requerimientos de la nutrición parenteral de inicio en el paciente crítico postquirúrgico. *Nutr Hosp.* 2014;29(2):402-10.
- Olveira G, Tapia MJ, Ocón J, Cabrejas-Gómez C, Ballesteros-Pomar MD, Vidal-Casariago A, *et al.* Parenteral nutrition-associated hyperglycemia in non-critically ill inpatients increases the risk of in-hospital mortality (multicenter study). *Diabetes Care.* 2013;36(5):1061-6.
- Murad MH, Coburn JA, Coto-Yglesias F, Dzyubak S, Hazem A, Lane MA, *et al.* Glycemic control in non-critically ill hospitalized patients: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(1):49-58.
- Jakoby MG, Nannapaneni N. An Insulin Protocol for Management of Hyperglycemia in Patients Receiving Parenteral Nutrition Is Superior to Ad Hoc Management. *J Parenter Enter Nutr.* 2012;36:183-8.
- Olveira G, Tapia MJ, Ocón J, Cabrejas-Gómez C, Ballesteros-Pomar MD, Vidal-Casariago A *et al.* Prevalence of diabetes, prediabetes, and stress hyperglycemia: insulin therapy and metabolic control in patients on total parenteral nutrition (prospective multicenter study). *Endocr Pract.* 2015;21(1):59-67.
- Evans CH, Lee J, Ruhlman MK. Optimal glucose management in the perioperative period. *Surg Clin North Am.* 2015;95(2):337-54. DOI: 10.1016/j.suc.2014.11.003
- Lee H, Koh SO, Park MS. Higher dextrose delivery via TPN related to the development of hyperglycemia in non-diabetic critically ill patients. *Nutr Res Pract.* 2011;5(5):450-4.
- Gosmanov AR, Umpierrez GE. Management of hyperglycemia during enteral and parenteral nutrition therapy. *Curr Diab Rep.* 2013 Feb;13(1):155-62.
- Vaquerizo C, Grau T, Juan M. Recomendaciones para el soporte nutricional y metabólico especializado del paciente crítico. Actualización. Consenso SEMICYUC-SENPE: Hiperglucemia y diabetes mellitus. *Med Intensiva.* 2011;35(Supl 1):48-52.
- Singer P, Berger MM, Berghe G Van Den, Biolo G, Calder P, Forbes A, *et al.* ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition : Intensive care. *Clin Nutr.* 2009;28(4):387-400.
- Edakkanambeth Varayil J, Yadav S, Miles JM, Okano A, Kelly DG, Hurt RT, Mundi MS. Hyperglycemia During Home Parenteral Nutrition Administration in Patients Without Diabetes. *J Parenter Enter Nutr.* 2017;41(4):672-7.
- Neff K, Donegan D, MacMahon J, O'Hanlon CK N, Agha A, Thompson C, Smith D. Management of parenteral nutrition associated hyperglycemia : A comparison of subcutaneous and intravenous insulin regimen. *Ir Med J.* 2014;107(5):141-3.
- Oghazian MB, Javadi MR, Radfar M, Torkamandi H, Sadeghi M, Hayatshahi A *et al.* Effectiveness of regular versus glargine insulin in stable critical care patients receiving parenteral nutrition: a randomized controlled trial. *Pharmacotherapy.* 2015;35(2):148-57.
- Kelly F, Kinnare, Cheryl A, Bacon, Yimin Chen DCS, Peterson SJ. Risk factors for predicting hyperglycemia in patients receiving concomitant parenteral nutrition and insulin therapy. *J Acad Nutr Diet.* 2013;13(2):263-8. DOI: 10.1016/j.jand.2012.11.007
- Singer P, Hiesmayr M, Biolo G, Felbinger TW, Berger MM, Goeters C, *et al.* Pragmatic approach to nutrition in the ICU: expert opinion regarding which calorie protein target. *Clin Nutr.* 2014;33(2):246-51.
- Azzout-Marniche D, Gaudichon C, Tomé D. Dietary protein and blood glucose control. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2014;17(4):349-54.
- Fujita S, Rasmussen BB, Cadenas JG, Grady JJ, Volpi E. Effect of insulin on human skeletal muscle protein synthesis is modulated by insulin-induced changes in muscle blood flow and amino acid availability. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2006;291(4):E745-54.
- Abdulla H, Smith K, Atherton PJ, Idris I. Role of insulin in the regulation of human skeletal muscle protein synthesis and breakdown: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia.* 2016;59(1):44-55.
- Umpierrez GE, Isaacs SD, Bazargan N, You X, Thaler LM, Kitabchi AE. Hyperglycemia: an independent marker of in-hospital mortality in patients with undiagnosed diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(3):978-82.
- Hoang QN, Pisani MA, Inzucchi S, Hu B, Honiden S. The prevalence of undiagnosed diabetes mellitus and the association of baseline glycemic control on mortality in the intensive care unit: a prospective observational study. *J Crit Care.* 2014;29(6):1052-6.

In conclusion, hyperglycemia is a very frequent alteration in patients receiving PN, and it requires close management. The standardization of formulations and inclusion of interventions in protocols will provide quality and safety to the process. Glucose levels previous to PN, diabetes, and BMI > 25 are predictors of hyperglycemia; therefore, an early intervention to prevent and correct hyperglycemia could improve clinical results in patients receiving PN.

## Funding

No funding.

## Conflict of interests

No conflict of interests.

## Contribution to scientific literature

The results show the high incidence of hyperglycemia in diabetic patients, with high glycemic values prior to parenteral nutrition and with BMI > 25, and therefore the need for early intervention.

The values of BMI > 25 are added as predictors to the intervention protocol and, together with glycemia before parenteral nutrition and diabetes, guide the design of parenteral nutrition to improve the control of hyperglycemia.

**Cómo citar este artículo:**

• Aranz-Andrés JM, Bermejo-Vicedo T, Muñoz-Ojeda I,  
• Delgado-Silveira E, Chamorro-Rubio S, Fernández-Puentes A, et al.  
• Análisis modal de fallos y efectos de la utilización de jeringas orales para  
• administrar medicamentos líquidos. Farm Hosp. 2017;41(6):674-677.



ORIGINALES

Artículo bilingüe inglés/español

## Análisis modal de fallos y efectos de la utilización de jeringas orales para administrar medicamentos líquidos

### Failure mode and effects analysis applied to the administration of liquid medication by oral syringes

Jesús María Aranz-Andrés<sup>1</sup>, Teresa Bermejo-Vicedo<sup>2</sup>, Isabel Muñoz-Ojeda<sup>2</sup>,  
Eva Delgado-Silveira<sup>2</sup>, Sonia Chamorro-Rubio<sup>3</sup>, Ángeles Fernández-Puentes<sup>4</sup>,  
Marta García-Collía<sup>5</sup>, Eva María Guerra-Alia<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Medicina Preventiva, Hospital Ramón y Cajal, Madrid, España. <sup>2</sup>Servicio de Farmacia, Hospital Ramón y Cajal, Madrid, España. <sup>3</sup>Servicio de Urgencias, Hospital Ramón y Cajal, Madrid, España. <sup>4</sup>Servicio de Oncología, Hospital Ramón y Cajal, Madrid, España. <sup>5</sup>Servicio de Bioquímica, Hospital Ramón y Cajal, Madrid, España.

**Autor para correspondencia**

Isabel Muñoz-Ojeda  
Servicio de Farmacia.  
Hospital Ramón y Cajal.  
Ctra. de Colmenar Viejo km. 9,100.  
28034 Madrid.

Correo electrónico:  
mmojeda@salud.madrid.org

Recibido el 6 de marzo de 2017;  
aceptado el 22 de junio de 2017.  
DOI: 10.7399/fh.10792

## Resumen

**Objetivo:** Realizar un análisis modal de fallos y efectos (AMFE) aplicado a la utilización de jeringas orales.

**Métodos:** Un grupo multidisciplinar dentro del Comité de Seguridad analizó las etapas en la administración oral de los medicamentos líquidos, identificándose las más críticas y estableciendo modos potenciales de fallo que podrían producir un error. El riesgo asociado a cada modo de fallo se calculó utilizando el número de prioridad de riesgo (NPR). Se sugirieron acciones preventivas.

**Resultados:** Se identificaron cinco modos de fallo, todos clasificados de alto riesgo (NPR>100). Siete de las ocho recomendaciones fueron implementadas.

**Conclusiones:** La aplicación de la metodología AMFE ha sido una herramienta muy útil que ha permitido conocer los riesgos, analizar las causas que los pueden provocar y saber los efectos que tienen en la seguridad del paciente; todo ello con el fin de implantar acciones para reducirlos.

## Abstract

**Objective:** To carry out a Failure Mode and Effects Analysis (FMEA) to the use of oral syringes.

**Methods:** A multidisciplinary team was assembled within the Safety Committee. The stages of oral administration process of liquid medication were analysed, identifying the most critical and establishing the potential modes of failure that can cause errors. The impact associated with each mode of failure was calculated using the Risk Priority Number (RPN). Preventive actions were proposed.

**Results:** Five failure modes were identified, all classified as high risk (RPN> 100). Seven of the eight preventive actions were implemented.

**Conclusions:** The FMEA methodology was a useful tool. It has allowed to know the risks, analyse the causes that cause them, their effects on patient safety and the measures to reduce them.

## PALABRAS CLAVE

AMFE; Calidad; Seguridad; Administración; Jeringas.

## KEYWORDS

FMEA; Quality control; Safety; Oral administration; Syringes.



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia  
Articles published in this journal are licensed with a  
Creative Commons Attribution 4.0  
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>  
La revista Farmacia no cobra tasas por el envío de trabajos,  
ni tampoco por la publicación de sus artículos.

## Introducción

La seguridad es un principio fundamental de la atención al paciente y un componente crítico de la gestión de la calidad. En la actualidad es una prioridad para las organizaciones sanitarias, por lo que se ha incrementado la actividad de organizaciones nacionales e internacionales dedicadas a la seguridad del paciente<sup>1,3</sup>. La utilización de los medicamentos es uno de los puntos a reforzar y concretamente el momento de la administración.

Los errores relacionados con la administración de medicamentos por una vía incorrecta constituyen una causa de acontecimientos adversos graves en los pacientes<sup>4</sup>. Una de las primeras alertas surgió en Reino Unido en 2007, cuando el Sistema Nacional de Salud (NHS) a través de la Agencia Nacional para Seguridad del Paciente (NPSA), emitió una alerta nacional de seguridad referente a los errores en las conexiones de los tubos/sondas nasogástricas. La alerta se generó como respuesta a 33 incidentes de seguridad que implicaban la administración intravenosa de medicamentos líquidos orales<sup>3</sup>. En el mismo año la Organización Mundial de la Salud (OMS) recomendó como práctica prioritaria de seguridad el uso de jeringas orales para la administración de medicamentos orales por vía oral o por sonda nasogástrica<sup>2</sup>.

En España, el Instituto para el Uso Seguro de los Medicamentos (ISMP) publica de forma periódica boletines y programas educativos, y en ellos ha incidido en la importancia de preparar y utilizar jeringas orales para la administración de medicamentos por vía oral<sup>4,5</sup>. Aunque a nivel nacional el uso de estas jeringas se ha incrementado en los últimos años, todavía hay centros que no disponen de las mismas o los profesionales sanitarios no las utilizan, bien por desconocimiento o porque piensan que no van a cometer nunca este tipo de errores<sup>5</sup>.

El AMFE es un método de análisis prospectivo y sistemático que permite identificar situaciones en las que un proceso puede fallar, porqué puede fallar, valorar los efectos de errores potenciales y priorizar medidas correctoras. La metodología tipo AMFE se recomienda para el análisis de los riesgos asociados a los medicamentos, existiendo diferentes publicaciones al respecto, como la de Rodríguez-González aplicada a la administración de medicamentos<sup>6</sup> o las realizadas en nuestro hospital aplicada al proceso de prescripción, validación y dispensación de medicamentos en pacientes hospitalizados<sup>7,8</sup>. La Comisión de Seguridad de nuestro hospital decidió realizar un estudio tipo AMFE para garantizar el uso de las jeringas orales tras la notificación de errores de medicación, tales como la administración de la solución oral de mucositis o la de metadona por vía intravenosa.

## Métodos

Se realizó un estudio prospectivo siguiendo la metodología tipo AMFE en un hospital de tercer nivel de 1.070 camas.

Se constituyó un grupo de trabajo multidisciplinar en el seno de la Comisión de Seguridad compuesto por tres médicos, dos farmacéuticos y cuatro supervisoras (de los servicios de oncología, urgencias, cardiología y servicios centrales) en el que el coordinador fue una persona experta en esta metodología. El estudio se programó para que se realizara durante un periodo de seis meses, con un total de 4 reuniones presenciales de aproximadamente una hora y media de duración. El periodo de implementación de las recomendaciones se planificó en doce meses.

El grupo de trabajo analizó las etapas de la administración de medicamentos líquidos orales, se seleccionaron las más críticas y se analizaron las causas que los podrían originar, así como los efectos que podrían tener en el paciente. Para esta tarea se empleó el método de Tormenta de Ideas.

Para calcular el riesgo asociado a cada modo de fallo se utilizó el Número de Prioridad de Riesgo (NPR) que se obtuvo multiplicando la frecuencia, la gravedad y la detectabilidad. La frecuencia se define como la probabilidad de que el fallo ocurra y se le asigna un valor que va del 1 (la menor probabilidad que ocurra) al 10 (la mayor probabilidad que ocurra). Cada fallo recibe un número de gravedad del 1 (sin peligro para el paciente) al 10 (catastrófico, el mayor daño posible). La detectabilidad es la probabilidad de detectar un fallo, en este caso se le asigna que va del 1 (a la mayor probabilidad que se detecte) al 10 (la menor probabilidad que se detecte).

El punto de corte se eligió por consenso en el grupo de trabajo, seleccionándose todos los modos de fallo que tenían un NPR > 100.

## Resultados

La tabla 1 muestra los resultados del análisis de riesgo, indicándose los modos de fallo, las causas, los efectos, las acciones sugeridas para prevenir los errores y la estrategia para llevarlas a cabo.

Se elaboró un poster (figura 1) que se difundió a través de la intranet del hospital, fue enviado a todos los controles de enfermería y presentado por las supervisoras de cada unidad de hospitalización en las sesiones en cada servicio.

Tras la implantación de las recomendaciones se constató que la disponibilidad de las jeringas era de un 100% en los almacenes de las unidades de enfermería, lo cual fue verificado personalmente por las supervisoras de enfermería. El análisis del consumo de las jeringas orales por parte de las unidades de hospitalización demostró un aumento de 400 a 800 unidades en las de 1 mL, de 1.600 a 4.200 unidades en las de 5 mL y de 1.700 a 4.300 unidades en las de 10 mL.

## Discusión

El AMFE ha permitido hacer un análisis en profundidad de la utilización de las jeringas orales en el hospital, mejorando su utilización e incrementando la seguridad en el proceso de administración de medicamentos líquidos por vía oral.

Nuestro estudio describe el primer AMFE aplicado a la utilización de jeringas orales para la administración de medicación oral. Aunque otros autores han empleado la metodología AMFE para analizar el proceso de administración de medicación, en ninguno se hace referencia a este dispositivo, por lo que no es posible efectuar comparaciones.

Al realizar el análisis de los puntos críticos identificamos como modo de fallo que las jeringas orales no estaban disponibles en la unidad de

**USO DE JERINGAS ORALES**  
Para dosificar y administrar medicamentos líquidos orales y enterales

El Comité de Seguridad del Paciente del Hospital Universitario Ramón y Cajal, establece como norma de obligado cumplimiento la utilización sistemática de las jeringas orales\*

**RECOMENDACIONES**

- Utilizar solamente jeringas orales para dosificar y administrar medicamentos orales líquidos
- Etiquetar claramente las jeringas orales con el nombre del paciente, la medicación y dosis que contienen
- Revisar las conexiones de los equipos y jeringas orales/enterales
- Disponer de jeringas orales/enterales en todas las unidades asistenciales y exigir su utilización

\*Recomendaciones del ISMP 2012

Figura 1. Poster con recomendaciones para el uso de jeringas orales.

**Tabla 1.** Modos de fallo, efectos y causas analizados en la utilización de jeringas orales en la administración oral de medicamentos.

Análisis de Riesgos			Acciones y Resultados						
Modos de fallo	Causas	Efectos	Frecuencia (F)	Gravedad (G)	Detección (D)	NPR (F*G*D)	Acción	Responsable	Plazo
Nula disponibilidad en las Unidades de hospitalización	Servicio de suministros no dispone de stock. Supervisora no incluye stock en el pacto de consumo No está interiorizado su uso	No se logra promocionar el consumo de un dispositivo de seguridad	9	6	8	432	Política de consumo y recomendación de uso de obligado cumplimiento por Dirección de Enfermería. Incluir en los objetivos anuales de las unidades de enfermería Revisión de la disponibilidad en las unidades de hospitalización	Presidenta de la Comisión de Seguridad	2016
Insuficiente accesibilidad a las jeringas	Insuficiente comunicación supervisora-enfermera, y enfermera-estudiante	Se puede administrar medicación oral por vía intravenosa	9	6	7	378	Colocar las jeringas orales en la zona de preparación de la medicación Formación Carteles de difusión Actualización del protocolo de administración de medicación oral	Presidenta de la Comisión de Seguridad Farmacéuticos del hospital	2016
Desconocimiento de su existencia.	Supervisora no conoce la existencia de las jeringas Supervisora no transmite a la enfermera su existencia	Se puede administrar medicación oral por vía intravenosa	8	6	8	384	Formación Carteles de difusión Actualización del protocolo de administración de medicación oral	Presidenta de la Comisión de Seguridad Supervisora UVI	2016
Dificultades para el manejo de jeringas	Dificultades para rotular las jeringas El dispositivo no cumple las expectativas de los profesionales (idoneidad del material por la luz del cono/color de la jeringa) Dificultades para uso de jeringa oral en sonda nasogástrica por condiciones de puerto	No se logra promocionar el consumo de un dispositivo de seguridad	8	7	8	448	Normalizar el proceso de utilización de jeringas orales Establecer como Norma de obligado cumplimiento	Presidenta de la Comisión de Seguridad Supervisora	2015
Resistencia al cambio	Poca percepción del riesgo Exceso de confianza en "lo se ha hecho siempre"	No se logra promocionar el consumo de un dispositivo de seguridad Se puede administrar medicación oral por vía parenteral	8	6	8	384	Formación Carteles de difusión Actualización del protocolo de administración de medicamentos	Presidenta de la Comisión de Seguridad Farmacéuticos del hospital	2015

hospitalización, debido a que el servicio de suministros no disponía de stock o no se habían incluido en el stock de la unidad. Por tanto, se revisó la política de consumo y de disponibilidad en las unidades de hospitalización, garantizando su disponibilidad. Tras analizar el consumo posterior se observó un incremento por lo que se asumió una mayor implantación en su uso en el hospital.

En relación al "desconocimiento de su existencia", las medidas adoptadas en relación a la formación y a la mejora de la comunicación entre profesionales han contribuido a que todo el personal incluya en su rutina de trabajo esta práctica más segura. En el estudio previo realizado por nosotros<sup>7</sup>, se consideró clave la formación de todos los profesionales implicados en el proceso.

Otro de los problemas detectados fue la dificultad en el manejo de las jeringas, debido a que no se adaptaban bien a los dispositivos (como por ejemplo la sonda nasogástrica), lo cual fue subsanado con una adecuada gestión de las jeringas orales a adquirir.

En relación a la resistencia al cambio de rutinas y hábitos de trabajo se requiere de un esfuerzo importante por parte de todos e incluso un cambio cultural en toda la organización. Esto además está muy relacionado con el exceso de confianza y la poca percepción del riesgo que impide asumir que determinadas prácticas que se llevan realizando durante mucho tiempo no tienen porqué ser seguras. En este sentido, el Comité de Seguridad consideró clave la formación de profesionales a través de las sesiones en cada unidad de hospitalización.

La única medida que no se pudo implantar fue la actualización del protocolo de administración de medicación, ya que durante el proceso de implantación se renovó la Dirección de Enfermería y la Comisión de Seguridad, lo que dificultó su consecución en el plazo establecido. Esta tarea quedó como objetivo pendiente del Comité.

## Bibliografía

1. Institute for Safe Medication Practices Canada. Inadvertent administration of oral solutions by injection. ISMP Canada Safety Bulletin. January, 2002. (Consultado 30/09/2015). Disponible en <http://www.ismp-canada.org/>
2. World Health Organization. World Alliance for Patient Safety. Avoiding catheter and tubing mis-connections. Patient Safety Solutions. Solution 7. May 2007. (Consultado 25/09/2015). Disponible en <http://www.who.int/patientsafety/solutions/patientsafety/PS-solution7.pdf>
3. National Patient Safety Agency. Patient Safety Alert 19. Promoting safer measurement and administration of liquid medicines via oral and other enteral routes. March, 2007. (Consultado 28/09/2015). Disponible en <http://www.nrls.npsa.nhs.uk/resources>
4. ISMP-España. Errores por administración de medicamentos orales líquidos por vía intravenosa. Recomendaciones para la prevención de errores de medicación. Boletín 29. Mayo, 2009. (Consultado 26/06/2015). Disponible en: <http://ismes-pana.org/ficheros>
5. ISMP-España. Uso de jeringas orales para administrar medicamentos orales líquidos: una práctica de seguridad prioritaria que no está suficientemente implantada. Recomendaciones para la prevención de errores de medicación. Boletín 35. Octubre, 2012. (Consultado 25/09/2015). Disponible en <https://www.sinasp.es/acrs>
6. Rodríguez-González CG, Martín-Barbero ML, Herranz-Alonso A, Durango-Limarquez MI, Hernández-Sampelayo P, Sanjurjo-Saez M. Use of failure mode, effect and criticality analysis to improve safety in the medication administration process. *J Eval Clin Pract.* 2015;21:549-59.
7. Delgado E, Álvarez 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;36:24-32.
8. Vélez M, Bermejo T, Delgado E, Carretero E. Using Healthcare Failure Mode and Effect Analysis to reduce medication errors in the process of drug prescription, validation and dispensing in hospitalised patients. *BMJ Qual Saf.* 2013;22:42-52.

La aplicación de la metodología AMFE ha sido una herramienta muy útil que ha permitido conocer los fallos y los riesgos asociados a la administración de medicamentos líquidos, analizar las causas que los pueden provocar y los efectos que tienen en la seguridad del paciente, con el fin de emitir recomendaciones e implantar acciones para reducir dichos riesgos.

## Financiación

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

## Agradecimientos

Nuestro agradecimiento a todos los miembros del Comité de Seguridad del Hospital Ramón y Cajal y a los facultativos especialistas del Servicio de Farmacia.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún tipo de conflicto de intereses.

## Aportación a la literatura científica

Este estudio es el primero que describe un AMFE aplicado a la utilización de jeringas orales para la administración de medicación oral en el ámbito hospitalario.

La aplicación de la metodología AMFE ha resultado una herramienta muy útil para incrementar la seguridad en el proceso de administración de medicación líquida oral.

**How to cite this article:**

• Aranz-Andrés JM, Bermejo-Vicedo T, Muñoz-Ojeda I,  
• Delgado-Silveira E, Chamorro-Rubio S, Fernández-Puentes A, et al.  
• Failure mode and effects analysis applied to the administration of liquid  
• medication by oral syringes. Farm Hosp. 2017;41(6):674-677.



ORIGINALS

Bilingual edition english/spanish

**Failure mode and effects analysis applied to the administration of liquid medication by oral syringes**

**Análisis modal de fallos y efectos de la utilización de jeringas orales para administrar medicamentos líquidos**

Jesús María Aranz-Andrés<sup>1</sup>, Teresa Bermejo-Vicedo<sup>2</sup>, Isabel Muñoz-Ojeda<sup>2</sup>,  
Eva Delgado-Silveira<sup>2</sup>, Sonia Chamorro-Rubio<sup>3</sup>, Ángeles Fernández-Puentes<sup>4</sup>,  
Marta García-Collía<sup>5</sup>, Eva María Guerra-Alia<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Preventive Medicine Department, Ramon y Cajal Hospital, Madrid, Spain. <sup>2</sup>Servicio de Farmacia, Hospital Ramón y Cajal, Madrid, Spain. <sup>3</sup>Accident and Emergency Department, Ramon y Cajal Hospital, Madrid, Spain. <sup>4</sup>Oncology Department, Ramon y Cajal Hospital, Madrid, Spain. <sup>5</sup>Biochemistry Department, Ramon y Cajal Hospital, Madrid, Spain.

**Author of correspondence**

Isabel Muñoz-Ojeda  
Servicio de Farmacia.  
Hospital Ramón y Cajal.  
Ctra. de Colmenar Viejo km. 9,100.  
28034 Madrid.

Correo electrónico:  
mmojada@salud.madrid.org

Recibido el 6 de marzo de 2017;  
aceptado el 22 de junio de 2017.

DOI: 10.7399/fh.10792

**Abstract**

**Objective:** To carry out a Failure Mode and Effects Analysis (FMEA) to the use of oral syringes.

**Methods:** A multidisciplinary team was assembled within the Safety Committee. The stages of oral administration process of liquid medication were analysed, identifying the most critical and establishing the potential modes of failure that can cause errors. The impact associated with each mode of failure was calculated using the Risk Priority Number (RPN). Preventive actions were proposed.

**Results:** Five failure modes were identified, all classified as high risk (RPN > 100). Seven of the eight preventive actions were implemented.

**Conclusions:** The FMEA methodology was a useful tool. It has allowed to know the risks, analyse the causes that cause them, their effects on patient safety and the measures to reduce them.

**Resumen**

**Objetivo:** Realizar un análisis modal de fallos y efectos (AMFE) aplicado a la utilización de jeringas orales.

**Métodos:** Un grupo multidisciplinar dentro del Comité de Seguridad analizó las etapas en la administración oral de los medicamentos líquidos, identificándose las más críticas y estableciendo modos potenciales de fallo que podrían producir un error. El riesgo asociado a cada modo de fallo se calculó utilizando el número de prioridad de riesgo (NPR). Se sugirieron acciones preventivas.

**Resultados:** Se identificaron cinco modos de fallo, todos clasificados de alto riesgo (NPR > 100). Siete de las ocho recomendaciones fueron implementadas.

**Conclusiones:** La aplicación de la metodología AMFE ha sido una herramienta muy útil que ha permitido conocer los riesgos, analizar las causas que los pueden provocar y saber los efectos que tienen en la seguridad del paciente; todo ello con el fin de implantar acciones para reducirlos.

**KEYWORDS**

FMEA; Quality control; Safety; Oral administration; Syringes.

**PALABRAS CLAVE**

AMFE; Calidad; Seguridad; Administración; Jeringas.



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia  
Articles published in this journal are licensed with a  
Creative Commons Attribution 4.0  
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>  
La revista Farmacia no cobra tasas por el envío de trabajos,  
ni tampoco por la publicación de sus artículos.

## Introduction

Safety is an essential principle in patient care, as well as a critical component in quality management. Currently it is a priority for healthcare organizations; therefore, there has been an increased activity by national and international organizations working towards patient safety<sup>1,3</sup>. Use of medications is one of the items to be reinforced, and more specifically, their administration stage.

The errors associated with the administration of medication through an incorrect way represent a cause for severe adverse events in patients<sup>4</sup>. One of the first alerts came up from the United Kingdom in 2007, when the National Health System (NHS), through the National Patient Safety Agency (NPSA), issued a national safety alert regarding errors due to incorrect way of administration for medications that required the use of a nasogastric tube. This alert was generated as a response for 33 safety incidents which involved the intravenous administration of oral liquid medications<sup>3</sup>. During the same year, the World Health Organization (WHO) recommended as a priority safety practice the use of oral syringes for the administration of oral medication orally or through nasogastric tube<sup>2</sup>.

In Spain, the Institute for Safe Use of Medications (ISMP) publishes periodical newsletters and educational programs, which have highlighted the importance of using oral syringes for preparing and administering liquid medications through oral administration<sup>4,5</sup>. Even though there has been an increase in the use of these syringes in recent years, there are still some centres where they are not available, or healthcare professionals are not using them, either due to lack or knowledge or because they think that this type of error will never happen to them<sup>5</sup>.

FMEA is a method for prospective and systematic analysis, which allows to identify those scenarios where a process can fail, the reasons for this failure, to assess the effects of any potential errors, and to prioritize correcting measures. The FMEA-type methodology is recommended for the analysis of drug-associated risks, and there are different publications on this topic, such as the article by Rodríguez-González applied to administration of medications<sup>6</sup>, or those conducted in our hospital, applied to the process of medication prescription, validation and dispensing for hospitalized patients<sup>7,8</sup>. The Safety Committee of our hospital has decided to conduct a FMEA-type study in order to ensure that oral syringes will be used, after the report of medication errors such as the intravenous administration of the oral solution for mucositis, or methadone in one case.

## Methods

A prospective study was conducted, following the FMEA-type methodology, in a tertiary hospital with 1,070 beds.

A multidisciplinary work team was created within the Safety Committee, including three physicians, two pharmacists and four supervisors (from the Oncology, Emergency, Cardiology and Central Services Departments); an expert in this methodology was its coordinator. The study was scheduled to be conducted during a period of six months, with 4 face-to-face meetings with an approximate duration of one hour and a half. The implementation of recommendations was planned within a twelve-month period.

The work team analyzed the stages of administration for oral liquid medications, the most critical were selected, and the causes that could originate them were analyzed, as well as their potential effects on patients. The brainstorming method was used for this task.

In order to estimate the risk associated with every failure mode, the Risk Priority Number (RPN) was obtained by multiplying frequency, severity and detectability. Frequency was defined as the probability of the failure to occur, and it was assigned a value from 1 (the lowest probability that it occurs) to 10 (the highest probability that it occurs). Each failure received a severity number from 1 (no danger for the patient) to 10 (catastrophic, the highest harm possible). Detectability is the likelihood to detect a failure; in this case, it was assigned a value from 1 (the highest likelihood of being detected) to 10 (the lowest likelihood of being detected). The cut-off point was chosen by consensus within the team, and all failure modes with a RPN>100 were selected.

## Results

Table 1 shows the risk analysis results, stating failure modes, their cause, effects, actions suggested to prevent errors and the strategy to conduct them.

A poster was prepared (figure 1) and disseminated through the hospital intranet; it was sent to all nursing controls, and presented by the supervisors in their sessions for each hospitalization unit.

After these recommendations were implemented, it was confirmed that there was a 100% availability of syringes in the nursing unit storage rooms; this was personally verified by the nursing supervisors. The analysis of the use of oral syringes by hospitalization units showed an increase from 400 to 800 units for 1mL, from 1,600 to 4,200 units for 5mL and from 1,700 to 4,300 units for 10mL syringes.

## Discussion

FMEA has allowed an in-depth analysis of the use of oral syringes at hospital, improving their use and increasing safety in the process of oral administration for liquid medications.

Our study described the first FMEA applied to the use of oral syringes for the administration of oral medication. Even though other authors have used the FMEA methodology in order to analyze the process of administering medication, no study has referred to this device, and therefore it is not possible to conduct any comparisons.

When analyzing the critical points, we identified as a failure mode that oral syringes were not available in the hospitalization unit, because the supply department was out of stock, or these had not been included in the stock for the unit. Therefore, there was a review of the policy for use and availability at hospitalization units, ensuring their availability. After an



Figure 1. Poster with recommendations on the use of oral syringes.



**Table 1.** Analysis of failure modes, effects and causes, in the use of oral syringes for oral administration of medications.

Failure modes	Risk Analysis				Actions and results				
	Causes	Effects	Frequency (F)	Safety (S)	Detection (D)	RPN (F*S*D)	Action	Responsible	Deadline
No availability at the Hospitalization Units.	No stock at Supplies. The supervisor does not include stock in the Agreement for Use. Their use has not been widely adopted.	The promotion of the use of a safety device is not achieved.	9	6	8	432	Policy of use and recommendation of use mandatory for the Nursing Management. Include in the annual objectives for Nursing Units. Review of the availability at hospitalization units.	Chief of the Safety Committee	2016
Insufficient access to syringes.	Insufficient communication between supervisor and nurse, and between nurse and student.	Oral medication might get administered intravenously.	9	6	7	378	Place the oral syringes in the area for preparing medication. Training. Awareness posters. Update in the protocol for oral medication administration.	Chief of the Safety Committee. Hospital Ramón y Cajal Pharmacists.	2016
Lack of knowledge of their existence.	The supervisor is not aware of the existence of syringes. The supervisor does not inform the nurse about their existence.	Oral medication might get administered intravenously.	8	6	8	384	Training. Awareness posters. Update in the protocol for oral medication administration.	Chief of the Safety Committee. ICU Supervisor.	2016
Difficulties in syringe handling.	Difficulties for labelling syringes. The device does not meet the expectations by professionals (adequate material due to the tip lumen / syringe colour). Difficulties to use the oral syringe in nasogastric tubes due to their port.	The promotion of the use of a safety device is not achieved.	8	7	8	448	Standardize the process of use of oral syringes. Establish as Mandatory Rule.	Chairwoman of the Safety Committee. Supervisor	2015
Resistance to change	Low perception of risk. Excessive trust in "what has always been done".	The promotion of the use of a safety device is not achieved. Oral medication might get administered intravenously.	8	6	8	384	Training. Awareness posters. Update in the protocol for medication administration.	Chairwoman of the Safety Committee. Hospital Pharmacists.	2015

analysis of their subsequent use, an increase was observed, which led to assuming a higher implementation of their use at the hospital.

Regarding the "lack of knowledge of their existence", the measures adopted in terms of training, and an improved communication between professionals, have contributed to an inclusion by the entire staff of this safer practice in their working routine. In a previous study conducted by us<sup>7</sup>, it was considered essential to train all professionals involved in the process.

Another problem detected was the difficulty in handling syringes because of poor adaptation to devices (such as, for example, the nasogastric tube); this was overcome by an adequate management of the oral syringes to be purchased.

Regarding the resistance to a change in routines and working habits, a major effort is required by everyone, and even a cultural change in the entire organization. This is also closely associated with an excess in confidence and low perception of the risk, which prevents accepting that certain practices that have been conducted for a long time are not necessarily safe. In this sense, the Safety Committee considered that it was essential to train professionals through sessions in each hospitalization unit.

The only measure that could not be implemented was an update in the protocol for medication administration, because during the implementation process there was a change of staff in Nursing Management and Safety Committee, which made it difficult to complete said implementation by the deadline established. This task remained as a pending objective for the Committee.

## Bibliography

1. Institute for Safe Medication Practices Canada. Inadvertent administration of oral solutions by injection. ISMP Canada Safety Bulletin. January, 2002. (Consultado 30/09/2015). Disponible en <http://www.ismp-canada.org/>
2. World Health Organization. World Alliance for Patient Safety. Avoiding catheter and tubing mis-connections. Patient Safety Solutions. Solution 7. May 2007. (Consultado 25/09/2015). Disponible en <http://www.who.int/patientsafety/solutions/patientsafety/PS-solution7.pdf>
3. National Patient Safety Agency. Patient Safety Alert 19. Promoting safer measurement and administration of liquid medicines via oral and other enteral routes. March, 2007. (Consultado 28/09/2015). Disponible en <http://www.nrls.npsa.nhs.uk/resources>
4. ISMP-España. Errores por administración de medicamentos orales líquidos por vía intravenosa. Recomendaciones para la prevención de errores de medicación. Boletín 29. Mayo, 2009. (Consultado 26/06/2015). Disponible en: <http://ismes-pana.org/ficheros>
5. ISMP-España. Uso de jeringas orales para administrar medicamentos orales líquidos: una práctica de seguridad prioritaria que no está suficientemente implantada. Recomendaciones para la prevención de errores de medicación. Boletín 35. Octubre, 2012. (Consultado 25/09/2015). Disponible en <https://www.sinasp.es/acrs>
6. Rodríguez-González CG, Martín-Barbero ML, Herranz-Alonso A, Durango-Limarquez MI, Hernández-Sampelayo P, Sanjurjo-Saez M. Use of failure mode, effect and criticality analysis to improve safety in the medication administration process. *J Eval Clin Pract.* 2015;21:549-59.
7. Delgado E, Álvarez 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;36:24-32.
8. Vélez M, Bermejo T, Delgado E, Carretero E. Using Healthcare Failure Mode and Effect Analysis to reduce medication errors in the process of drug prescription, validation and dispensing in hospitalised patients. *BMJ Qual Saf.* 2013;22:42-52.

The application of the FMEA methodology has been a very useful tool that has allowed to understand the failures and risks associated with the administration of liquid medications, to analyze their causes as well as their effects on patient safety, with the objective of issuing recommendations and implementing actions in order to reduce said risks.

## Funding

No funding has been received for this article.

## Acknowledgements

Our thanks to all the members of the *Ramón y Cajal* Safety Committee, and to the Pharmacy Unit specialists.

## Conflict of interests

The authors hereby declare that there is no conflict of interests whatsoever.

## Contribution to scientific literature

This is the first study to describe a FMEA applied to the use of oral syringes for the administration of oral medication in the hospital setting.

The application of the FMEA methodology has been a very useful tool in order to increase safety in the process of administration for liquid oral medication.

**Cómo citar este artículo:**

· Fernández-Ferreiro A, Luaces-Rodríguez A, Díaz-Tomé V,  
· Gil-Martínez M, Rodríguez Ares MT, Touriño Peralba R, et al. Hidrogel  
· oftálmico de cisteamina para el tratamiento de la cistinosis ocular.  
· Farm Hosp. 2017;41(6):678-687.



ORIGINALES

Artículo bilingüe inglés/español

## Hidrogel oftálmico de cisteamina para el tratamiento de la cistinosis ocular

### Cysteamine ophthalmic hydrogel for the treatment of ocular cystinosis

Anxo Fernández-Ferreiro<sup>1,2,3</sup>, Andrea Luaces-Rodríguez<sup>2,3</sup>, Victoria Díaz-Tomé<sup>3</sup>,  
María Gil-Martínez<sup>4</sup>, María Teresa Rodríguez Ares<sup>4</sup>, Rosario Touriño Peralba<sup>4</sup>,  
José Blanco-Méndez<sup>3</sup>, Miguel González-Barcia<sup>1,2,3</sup>, Francisco Javier Otero-  
Espinar<sup>1</sup>, María Jesús Lamas<sup>2,3</sup>.

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

**Autores para correspondencia**

María Jesús Lamas

Correo electrónico:  
maria.jesus.lamas.diaz@sergas.es

Francisco Javier Otero Espinar

Correo electrónico:  
francisco.otero@usc.es

· Recibido el 23 de junio de 2017;  
· aceptado el 8 de agosto de 2017.  
· DOI: 10.7399/fh.10834

## Resumen

La cistinosis ocular es una enfermedad rara que se caracteriza por el depósito de cristales de cistina a nivel corneal, los cuales dificultan la visión de los pacientes. La cisteamina oral se administra en forma de cisteamina, pero esta no alcanza la córnea debido a la falta de vascularización corneal, por lo que es necesaria la aplicación tópica ocular. El objetivo del presente trabajo es determinar la estabilidad de un hidrogel oftálmico de cisteamina, potencialmente formulable en servicios de farmacia hospitalaria, conservado este bajo diferentes condiciones de almacenamiento durante un periodo de 30 días.

Los parámetros físicos y químicos evaluados han sido la osmolaridad, el pH y la concentración de cisteamina, siendo esta última valorada mediante un método de cromatografía líquida de ultra alta presión, empleando un detector de masas en tándem (UPLC-MS/MS). Los ensayos descriptivos se han basado en la medición de la transparencia y los ensayos microbiológicos en la realización de pruebas de esterilidad.

Los resultados obtenidos permiten concluir que el hidrogel de cisteamina es estable durante un periodo de 30 días, recomendándose que su conservación sea en nevera.

## Abstract

Ocular cystinosis is a rare disease characterised by the deposit of cystine crystals on the corneal surface, which hinder patients' eyesight. Oral cysteamine is given as cysteamine; however, it does not reach the cornea due to the lack of corneal vascularization making necessary its administration by the topical ocular route. The aim of the present study is to determine the stability of an ophthalmic hydrogel of cysteamine, which can be potentially prepared at hospital pharmacy departments, under different preservation conditions during a follow-up of 30 days.

Different physical and chemical parameters were evaluated: osmolality, pH and cysteamine concentration, which has been measured by a method of ultra performance liquid chromatography-tandem mass spectrometer (UPLC-MS/MS). Descriptive assays were also performed, such as transparency measurement and microbiological assays in order to verify its sterility.

The obtained results allow us to conclude that the cysteamine hydrogel is stable during 30 days, being recommendable its preservation in refrigerated conditions.

## PALABRAS CLAVE

Ácido hialurónico; Cisteamina; Cistinosis; Ocular; Estabilidad; Espectrometría de masas; Hidrogel oftálmico; Reactivo de Ellman.

## KEYWORDS

Cysteamine; Ellman's reagent; Hyaluronic acid; Ocular cystinosis; Ophthalmic hydrogel; Stability; Mass spectrometry.



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia  
Articles published in this journal are licensed with a  
Creative Commons Attribution 4.0  
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>  
La revista Farmacia no cobra tasas por el envío de trabajos,  
ni tampoco por la publicación de sus artículos.

## Introducción

La cistinosis es una enfermedad rara de herencia autosómica recesiva que se clasifica dentro de los desórdenes del almacenamiento o depósito lisosomal<sup>1</sup>. Es un trastorno metabólico que se caracteriza por la acumulación del aminoácido cistina en los lisosomas debido a un defecto en el transporte de cistina desde el interior del lisosoma hacia el exterior<sup>2,3</sup>. Dado que la cistina es poco soluble en agua, se produce su cristalización intralisosomal produciendo daño en diferentes tejidos y órganos, entre ellos la córnea. Las manifestaciones oculares de la enfermedad se deben a la acumulación de cristales de cistina en la superficie ocular, siendo estos ya descritos por Burki en los años cuarenta<sup>4</sup>. Estos cristales pueden ser observados con una lámpara de hendidura y constituyen un signo patognomónico de la cistinosis. Su formación comienza en la infancia y se empiezan a apreciar mediante la lámpara de hendidura a los 16 meses de edad. Inicialmente los pacientes están asintomáticos, pero debido a que se produce una acumulación progresiva de los cristales corneales con el tiempo, aproximadamente a la edad de 10 años se observan evidentes cristales de cistina corneales que ocasionan los síntomas oculares<sup>5</sup>.

El tratamiento específico de la cistinosis es la cisteamina, también llamada mercaptamina o 2-aminoetanotiol, un aminotiol con fórmula química HSCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub><sup>6</sup>. La cisteamina fue introducida como opción terapéutica para la cistinosis en 1976 y es a día de hoy el único tratamiento disponible<sup>7</sup>. Aunque la cisteamina no produce la curación de la cistinosis, ha revolucionado el manejo y la prognosis de los pacientes. Se ha visto que retrasa el progreso de la enfermedad y puede reducir la cantidad de cistina intracelular en más del 90%. El tratamiento con cisteamina debe empezarse tan pronto como se realiza el diagnóstico y es una terapia de por vida. Los pacientes con poca adherencia al tratamiento o que lo empiezan tardamente no obtienen unos resultados tan beneficiosos<sup>8</sup>.

La cisteamina oral se administra en forma de cisteamina bitartrato, pero esta no alcanza la córnea debido a la falta de vascularización corneal, por lo que es necesaria la aplicación tópica ocular, cuya seguridad y efectividad ya se demostró en los años 80<sup>9,11</sup>. Actualmente, existen dos formulaciones oftálmicas disponibles de cisteamina clorhidrato. Por un lado, el Cystaran® (Sigma Tau Pharmaceuticals Inc.), medicamento aprobado por la FDA y el que se debe instilar entre 6-12 veces al día<sup>12</sup>; y por otro lado el Cystadrops® (Orphan Europe, Paris, France), el cual tiene mayor viscosidad y prolonga más el tiempo de permanencia ocular<sup>13,14</sup>. Esta última formulación, a pesar de encontrarse en fase III de ensayo clínico, la EMEA ha permitido recientemente su comercialización para facilitar su acceso como medicamento huérfano<sup>15</sup>.

El acceso a medicamentos extranjeros y/o huérfanos, puede en ocasiones retardarse en el tiempo debido a las tramitaciones y aprobaciones requeridas necesarias para su utilización. Por otro lado, el precio de los mismos, en ocasiones desorbitado, puede dificultar el acceso a los mismos<sup>16</sup>. Por ello, con el fin de facilitar el tratamiento de la cistinosis ocular, la elaboración de colirios de cisteamina como fórmula magistral es habitual en los Servicios de Farmacia Hospitalaria.

Estas formulaciones presentan principalmente dos problemas, el primero, que la instilación del colirio de cisteamina para conseguir una reducción de los cristales corneales, debe realizarse cada hora mientras que el paciente esté despierto. Para evitar este problema, y así optimizar la formulación y evitar incómodas posologías, nuestro grupo ha desarrollado y caracterizado en trabajos previos, un hidrogel bioadhesivo de cisteamina de alta permanencia ocular, potencialmente formulable en Servicios de Farmacia Hospitalaria<sup>17,18</sup>. El segundo problema de las formulaciones con cisteamina, es determinar la estabilidad de las mismas, debido a que el análisis de compuestos con grupos tial siempre ha resultado difícil, la elevada susceptibilidad que presentan estos compuestos para oxidarse y a la falta de un cromóforo estructural necesario para su detección<sup>19,20</sup>. Además, el bajo peso molecular de la cisteamina (PM=77,15 g/mol) dificulta su detección directa mediante detectores de masas. Por ello, los métodos desarrollados para determinar este tipo de compuestos suelen derivatizar previamente la molécula de cisteamina para poder ser posteriormente cuantificada mediante masas<sup>21</sup>.

El objetivo del presente trabajo es determinar la estabilidad de un hidrogel bioadhesivo oftálmico de cisteamina bajo diferentes condiciones de conservación.

## Métodos

### Elaboración del hidrogel oftálmico de cisteamina al 0,55%

La elaboración del hidrogel se realiza en dos etapas. Inicialmente se disuelve una cantidad suficiente de cisteamina (BioXtra, Sigma-Aldrich) en BSS® (*Balanced Salt Solution Alcon*®) para poder alcanzar una concentración del 0,55%, incorporándola progresivamente durante 5 minutos en agitación magnética. A continuación, se añade la cantidad de ácido hialurónico (Acofarma®) suficiente para lograr una concentración final del 0,4%, manteniendo la agitación magnética.

Para finalizar, el hidrogel se filtra con vacío, empleando un filtro de membrana de 0,22 micras (Stericup® Merck Millipore Express™ Plus 0,22 µm) y se envasa en frascos de vidrio topacio clase I de 15 mL de capacidad, en los que se dosifican 10 mL de hidrogel por envase. El volumen restante se rellena con nitrógeno gaseoso, y se cierran los envases. Todo el proceso es realizado en condiciones asépticas y en campana de flujo laminar horizontal.

### Condiciones de conservación y variables estudiadas

Se han estudiado las formulaciones con y sin conservante, añadiéndole para ello EDTA al 0,01% a la mitad de los lotes en el momento de la disolución de la cisteamina. Por otra parte, ambas formulaciones han sido almacenadas durante 30 días, bajo dos condiciones de temperatura [22°C (ambiente) y 4°C (nevera)]. Así, las formulaciones estudiadas se denominarán a partir de ahora como HA (Hidrogel a temperatura ambiente sin EDTA), HAE (Hidrogel a temperatura ambiente con EDTA), HN (Hidrogel en nevera sin EDTA), HNE (Hidrogel en nevera con EDTA).

Los parámetros físicos y químicos evaluados, han sido la osmolalidad, el pH y la concentración de cisteamina. Los ensayos descriptivos se han basado en la medición de la transparencia y los ensayos microbiológicos en la realización de pruebas de esterilidad.

Antes de la realización de las diferentes medidas, todas las muestras fueron atemperadas durante un tiempo mínimo de 30 minutos para evitar variaciones en la determinación debidas a la temperatura. Todos los ensayos han sido realizados por triplicado y se han llevado a cabo los días 0, 7, 14, y 30 post-elaboración de los hidrogeles.

### Ensayos descriptivos

El método utilizado para medir la transparencia ha consistido en la determinación de la transmitancia de las formulaciones en el intervalo de longitud de onda de la luz visible (380 nm-780 nm) utilizando para ello un espectrofotómetro UV-VIS (Espectrofotómetro de red de diodos Hewlett Packard 8452). Para ello, se realizó un blanco con agua destilada y las diferentes formulaciones se introdujeron en una cubeta de cuarzo para medir la transmitancia, obteniéndose una gráfica que representa el porcentaje de luz transmitida en función de las longitudes de onda.

### Ensayos fisico-químicos

**Determinación de Osmolalidad y pH:** La osmolalidad se midió utilizando un osmómetro Vapor Pressure Osmometer (VAPRO 5520). Para ello, 10 µL de cada formulación se depositaron en un disco de papel de filtro Whatman sobre la cámara. La determinación del pH se llevó a cabo con un pHmetro Crison microPH2001®.

**Cuantificación de la cantidad de cisteamina:** Para la determinación de la cisteamina en las muestras se prepara previamente una disolución saturada del reactivo de Ellman (*5,5'-dithiobis-(2-nitrobenzoic acid)* o DTNB) como derivatizador<sup>22</sup> (Figura 1). Para ello 29,6 mg del polvo fueron disueltos en 10 mL de NaOH acuoso al 0,018 M. Posteriormente, la disolución fue filtrada a través de un filtro de 0,45 µm.

Para la cuantificación de la cisteamina, inicialmente se realiza una dilución 1:1000 de la formulación. De esta muestra diluida se recogen 50 µL y se le adicionan 100 µL de reactivo de Ellman y 100 µL de agua purificada. La disolución resultante se analiza mediante un método de Cromatografía Líquida de Ultra Alta Presión empleando un detector de masas en tándem (UPLC-MS/MS). Para ello se utilizó un sistema Acquity UPLC® H-Class (Waters®) conectado a un detector de masas en tándem Waters® Xevo

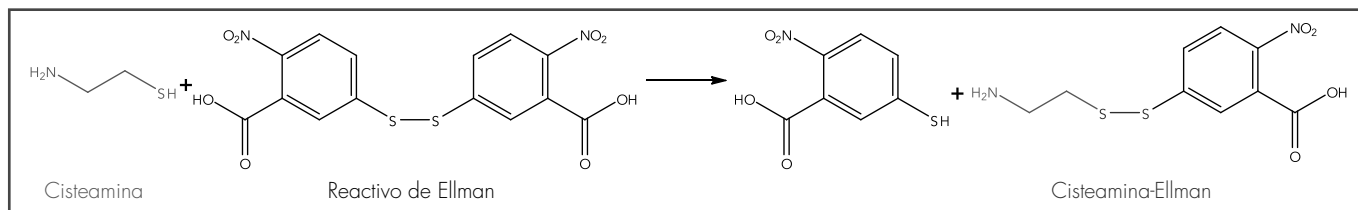


Figura 1. Reacción de derivatización de la cisteamina con el reactivo de Ellman.

TGD. Los datos fueron recogidos empleando el software Masslynx v4.1 y procesados a través del software cromatográfico Targetlynx™ Application Manager. La separación cromatográfica se realizó a 40°C utilizando la columna Acquity BEH C<sub>18</sub> (2,1 x 50 mm, 1,7 µm de tamaño de partícula, Waters®). Los solventes de la fase móvil fueron una disolución de ácido fórmico al 0,1% agua MilliQ® (Fase A) y acetonitrilo (Fase B). Se utilizó un gradiente con una velocidad de flujo constante a 0,4 mL/min. El gradiente se inició con 100% de fase A que cambió a una composición 40% A-60% B a los 2,20 minutos de forma lineal para a continuación mantener la composición hasta los 2,60 minutos y volver a las condiciones iniciales a los 3 minutos. El muestreador automático se ajustó a 10°C y se inyectaron 10 µL de cada muestra. El tiempo de ejecución total, incluyendo el equilibrado del sistema cromatográfico antes de la inyección de la muestra, fue de 3 minutos. La obtención de los datos de espectrometría de masas se llevó a cabo mediante el modo de monitorización de reacción múltiple (MRM) a través de la ionización de las muestras mediante electrospray positivo. Para la cuantificación, se utilizaron las transiciones del ion precursor de m/z 313 y el fragmento de 196.85 empleando un flujo de gas de desolvatación de 1,100 L/h, gas del cono 80 L/h y voltaje capilar de 3,2 kV. La temperatura de desolvatación y la temperatura de la fuente fueron de 600°C y 146°C, respectivamente.

### Ensayos microbiológicos

Cada uno de los hidrogeles, se han analizado a los tiempos previamente indicados, con el fin de establecer la estabilidad microbiológica. Para ello, 1 ml de cada uno de los hidrogeles se añaden en placas de agar sangre, agar sabouraud y medio tioglicolato líquido. Estas muestras se cultivan a 37°C durante un periodo de 48h, 15 días y 10 días respectivamente. Al finalizar de cada período de incubación se observan y se determina si ha existido crecimiento microbiológico.

### Márgenes de variación permitidos y análisis estadístico

Se ha establecido los márgenes fijados según lo indicado en el Pharmaceutical Codex<sup>23</sup>, estableciéndose la caducidad de la formulación cuando la concentración de principio activo se ha reducido en un 10% con respecto a la concentración inicial. Por otra parte, los cambios en pH y

osmolalidad, se consideran no aceptables si sus valores exceden los criterios de aceptación para su administración por vía oftálmica. La estabilidad microbiológica se considera adecuada siempre y cuando no se detecten crecimiento microbiano en las muestras cultivadas. Por último, con respecto a las características descriptivas del producto, no se considerará aceptable, si la transparencia no es plena.

El análisis estadístico utilizado para comparar los resultados de las diferentes condiciones de conservación estudiada ha sido el análisis de la varianza multifactorial, realizado con el GraphPad Prism® v.5.0b.

## Resultados

### Ensayos descriptivos y fisicoquímicos

La transparencia de todas las formulaciones ha sido total, no observándose disminución de la misma durante todo el periodo estudiado. En la figura 2, se puede observar como en el rango visible, no se observa ninguna señal, signo de la transparencia de la muestra.

En la figura 3 se representa la variación de la osmolalidad de hidrogel de cisteamina bajo las cuatro condiciones de conservación a lo largo del tiempo. Los valores de osmolalidad en todas las formulaciones se mantienen comprendidos entre el 90% y el 100% de los valores iniciales durante todo el periodo de estudio. No se han observado diferencias estadísticamente significativas entre las formulaciones bajo las diferentes condiciones estudiadas, si bien, debe indicarse el valor ligeramente superior de las que contenían EDTA en su composición (427±8,96 mOsm/Kg vs 410±9,48 mOsm/Kg).

Por otro lado, tal y como se puede observar en la figura 4, ni la adición de EDTA al hidrogel ni las condiciones térmicas de almacenamiento, han influido en los valores de pH del hidrogel a lo largo del estudio. Así, no se han observado diferencias estadísticamente significativas entre el pH inicial y final en ninguna de las condiciones ensayadas, pese a existir una ligera disminución del pH en las formulaciones con EDTA (6,29 vs 6,44).

### Concentración de cisteamina

En las condiciones metodológicas desarrolladas se obtiene un pico cromatográfico estrecho, simétrico y bien definido, con un tiempo de elución de 0,33 minutos. En la figura 5, se puede observar un ejemplo de cromatograma.

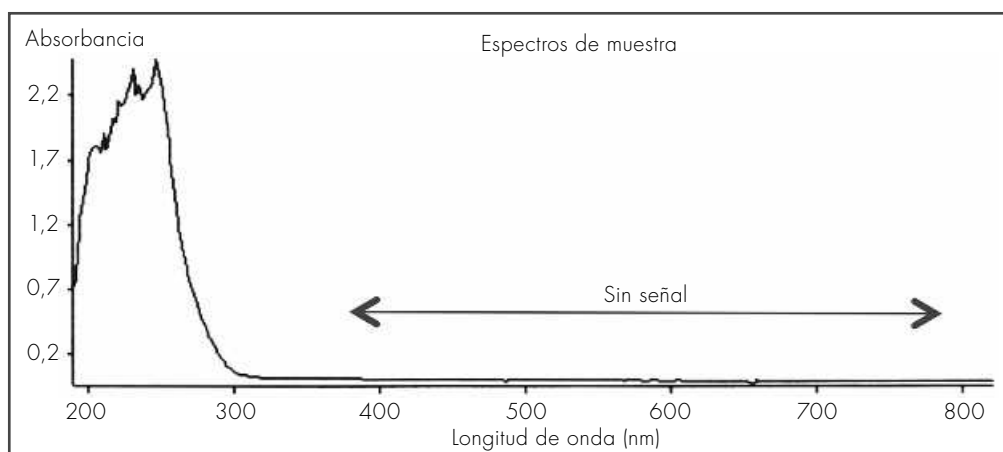
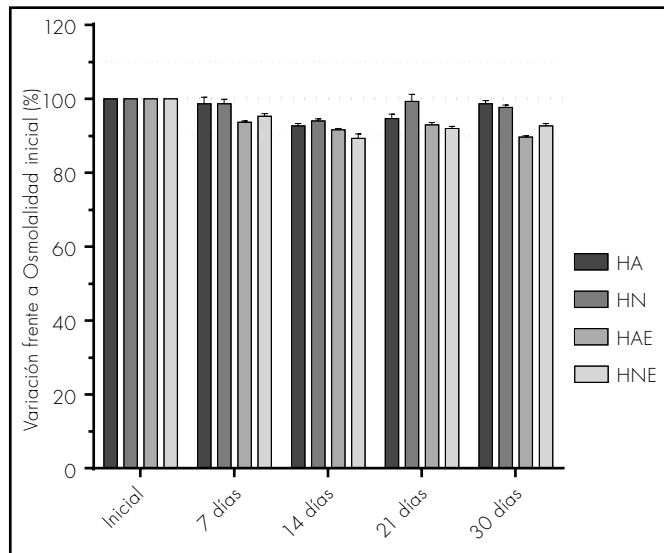
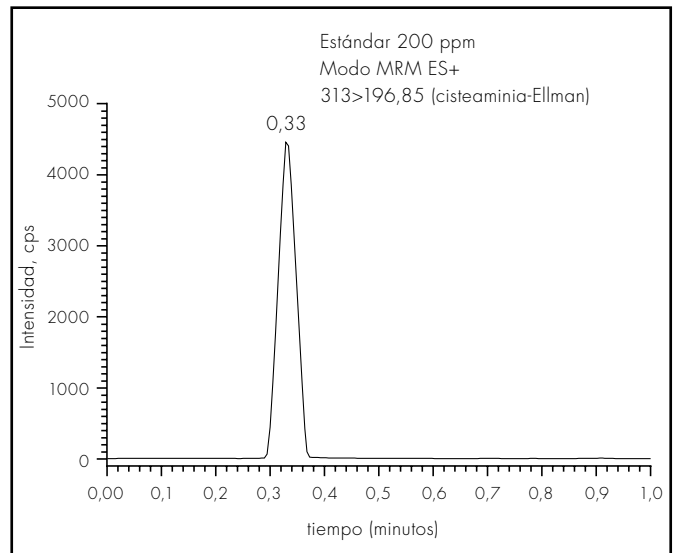


Figura 2. Gráfica obtenida en la determinación de la transparencia de una de las formulaciones. Se observa que en el rango de luz visible (380-780 nm) la absorbancia es despreciable.



**Figura 3.** Percentage change in osmolality (mOsm/Kg) (mean and standard deviation) of cysteamine hydrogel over 30 days under the four different storage conditions. HA, room temperature without EDTA; HAE, room temperature with EDTA; HN, refrigerated without EDTA; HNE, refrigerated with EDTA.



**Figura 5.** Example of chromatogram obtained for cysteamine derivatized with Ellman's reagent, using the UPLC MS/MS method.

tograma de la cisteamina derivatizada obtenido mediante la técnica de UPLC MS/MS.

El método de determinación de UPLC MS/MS desarrollado posee una gran especificidad ya que une la eficacia de la separación cromatográfica y la gran selectividad del detector de masas en tándem, para seleccionar la estructura química que se desea determinar. Con ello conseguimos aislar la señal del producto derivatizado entre la cisteamina y el reactivo de Ellman y separarla de posibles compuestos que se puedan formar durante la degradación de la cisteamina.

En la figura 6 se puede observar la variación de la concentración de cisteamina a lo largo del tiempo, bajo las cuatro condiciones de conservación. Al representar los valores de concentración de cisteamina a lo largo del tiempo, podemos observar que durante el período estudiado en ningún caso se produce una disminución de la misma por debajo del 90%. Por otra parte, se debe señalar que se ha observado una gran variabilidad entre los valores de concentración obtenidos a los diferentes tiempos durante el almacenamiento, obteniéndose en algunos muestreos, porcentajes superiores al 100% de la concentración inicial. La variabilidad es debida a

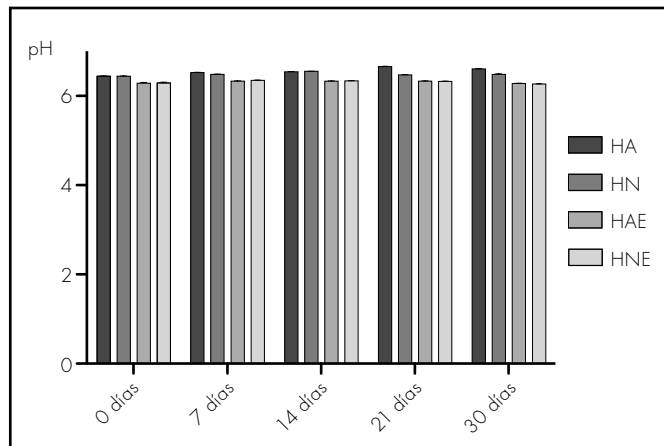
la dificultad de tomar muestras volumétricas reproducibles de los hidrogeles mediante aspiración, causada por su elevada viscosidad.

### Estabilidad microbiológica

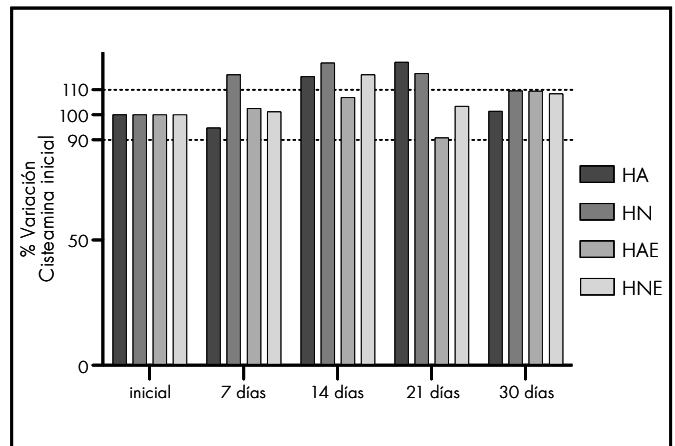
Se ha observado una adecuada conservación de las muestras en todas las condiciones ensayadas, no observándose crecimiento microbiano en ninguno de los hidrogeles durante el tiempo de almacenamiento.

### Discusión

Las formulaciones magistrales oftálmicas de hidrócloruro de cisteamina presentan el problema principal que para conseguir una reducción de los cristales corneales deben realizarse instilaciones horarias con posologías de difícil cumplimiento. El hidrogel que nos ocupa, ha mostrado en estudios preclínicos una biopermanencia similar a Cystadrops<sup>®18</sup>. Por otra parte, en estudios de biopermanencia cuantitativa guiada por PET, se ha mostrado que el hidrogel de cisteamina con hialurónico presenta una vida media de 60 minutos; muy superior a los 18 minutos presentados por el colirio de



**Figura 4.** Change in pH (mean and standard deviation) of cysteamine hydrogel over 30 days under the four different storage conditions. HA, room temperature without EDTA; HAE, room temperature with EDTA; HN, refrigerated without EDTA; HNE, refrigerated with EDTA.



**Figura 6.** Representación de la variación en porcentaje de la concentración de cisteamina a lo largo del tiempo.

cisteamina habitualmente formulado en los Servicios de Farmacia. Además, la cantidad de cisteamina que llega al estroma tras la administración de este hidrogel, es superior a la mostrada por el colirio en solución, existiendo diferencias estadísticamente significativas entre ambos para los valores de permeación transcorneal. De modo que, con la formulación de este hidrogel se consigue una liberación controlada de la cisteamina a lo largo del tiempo, y se muestra como una alternativa factible para ser formulado desde los Servicios de Farmacia para pacientes con cistinosis ocular<sup>17</sup>. En el material suplementario, se muestran dos metodologías para su elaboración.

Los estudios de estabilidad tienen gran repercusión en la organización de los Servicios de Farmacia, suponen un importante esfuerzo técnico y económico, y cada vez son más frecuentes para garantizar la calidad de los medicamentos elaborados<sup>24</sup>. En el presente trabajo, se presenta la estabilidad del hidrogel de ácido hialurónico con cisteamina, observándose que las propiedades del mismo permanecen inalteradas durante todo el periodo estudiado y en todas las condiciones de conservación. Otros autores, han indicado que la cisteamina se oxida a su dímero cistamina a temperatura ambiente, la cual no es efectiva en la eliminación de los cristales corneales de cistina<sup>25</sup>, por ello en la elaboración del hidrogel hemos empleado nitrógeno para eliminar el oxígeno presente en el ambiente, antes del cierre del envase.

La elección del ácido etilendiaminotetraacético, EDTA (*Ethylene Diamine Tetraacetic Acid*) como conservante, se ha basado en publicaciones previas, donde otros autores han probado que es el más idóneo para ser usado en las formulaciones con cisteamina. La concentración elegida para su adición al colirio fue la menor posible para minimizar el componente tóxico que pudiese tener a nivel de epitelio corneal<sup>20,26,28</sup>. La adición de otros conservantes como cloruro de benzalconio, se ha descartado, tras una valoración beneficio-riesgo desfavorable por parte de los oftalmólogos. Se tuvo en cuenta su potencial toxicidad epitelial, de mayor riesgo en uso crónico, como sería el caso del hidrogel analizado<sup>29</sup>.

Según la farmacopea de los Estados Unidos (USP), la estabilidad de una formulación magistral se define como la extensión o el tiempo durante el cual un producto mantiene dentro de unos límites específicos y a través del periodo de almacenamiento y uso las mismas propiedades y características que poseía en el momento de su fabricación<sup>30</sup>. Por tanto, el objetivo de los estudios de estabilidad es obtener una información que permita hacer propuestas sobre la caducidad del medicamento y recomendar las condiciones de almacenamiento, determinando como varía la calidad de un medicamento dependiendo del tiempo y bajo la influencia de una serie de factores establecidos. El pH y la osmolalidad de los hidrogeles a lo largo del estudio, permanece prácticamente inalterada, sin apreciarse diferencias estadísticamente significativas ( $\alpha < 0,001$ ) entre los valores iniciales y finales en todas las condiciones de conservación estudiadas. La adición de EDTA a la formulación incrementa ligeramente la osmolalidad y disminuye el pH, sin afectar a la estabilidad de la cisteamina. La transparencia es del

100% en todas las medidas realizadas. Por tanto puede concluirse que el hidrogel de hialurónico con cisteamina mantiene sus propiedades durante 30 días tras su elaboración. Por otro lado, debido a que la adición de EDTA no ha supuesto mejoras en términos de estabilidad, y como la adición de cloruro de benzalconio como preservante no se ha contemplado, se recomienda la conservación del hidrogel en nevera por razones microbiológicas y como método alternativo si no se produce el sellado de los viales con nitrógeno previo al cierre<sup>31</sup>.

Las propiedades previamente descritas, junto con el actual estudio de estabilidad, hace que el uso del hidrogel de cisteamina pueda proporcionar importantes mejoras terapéuticas en pacientes con cistinosis ocular. Por otro lado, su formulación, puede representar una herramienta de eficiencia frente a otras alternativas no comercializadas en España, pero disponibles para su importación (37.728 euros/año/paciente vs 1.080 euros/año/paciente, coste estimado de la formulación del hidrogel de cisteamina).

Tras la realización de un sondeo mediante a través de la lista de correo de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), estimamos que en España hay actualmente 39 pacientes a tratamiento con cisteamina tópica ocular, por lo que el uso del medicamento adquirido a través de Medicamentos Extranjeros, podría suponer un coste de 1.471.392 euros/año. La utilización del hidrogel de cisteamina supone un mejor acceso de los pacientes al tratamiento y un ahorro importante al Sistema Nacional de Salud.

## Agradecimientos

- *Financiación contratación personal*: A.F.F Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) CM15/00188
- *Financiación proyectos de investigación*: Fundación Mutua Madrileña y Fundación Española de Farmacia Hospitalaria.
- *Personas colaboradoras*: A todos los socios de la SEFH que habéis colaborado en respuesta al sondeo realizado mediante la lista de correo de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria sobre la utilización de cisteamina oftálmica en España.

## Aportación a la literatura científica

La elaboración de colirios de cisteamina como fórmula magistral es habitual en los Servicios de Farmacia Hospitalaria. Estas formulaciones presentan principalmente dos problemas, el primero, la baja permanencia de estas formulaciones a nivel ocular, y el segundo la falta de estudios sobre su estabilidad. Con el presente trabajo se presenta el primer estudio de estabilidad de un hidrogel de cisteamina de alta permanencia ocular, potencialmente formulable desde los Servicios de Farmacia Hospitalaria, pudiendo suponer por tanto un gran avance en el tratamiento de la cistinosis ocular.

## Bibliografía

1. Gahl WA, Thoene JG, Schneider JA. Cystinosis. *N Engl J Med*. 2002;347(2):111-21. doi:10.1056/NEJMra020552
2. Linkage of the gene for cystinosis to markers on the short arm of chromosome 17. The Cystinosis Collaborative Research Group. *Nat Genet*. 1995;10(2):246-8. doi:10.1038/ng0695-246
3. Town M, Jean G, Cherqui S, Attard M, Forestier L, Whitmore SA, et al. A novel gene encoding an integral membrane protein is mutated in nephropathic cystinosis. *Nat Genet*. 1998;18(4):319-24. doi:10.1038/ng0498-319
4. Burki E. Ueber die Cystinkrankheit im Kleinkindesalter unter besonderer Berücksichtigung des Augenbefundes [About the Cystinosis in infancy with special reference to eye findings]. *Ophthalmologica*. 1941;101:331-42.
5. Gahl WA, Kuehl EM, Iwata F, Lindblad A, Kaiser-Kupfer MI. Corneal crystals in nephropathic cystinosis: natural history and treatment with cysteamine eyedrops. *Mol Genet Metab*. 2000;71(1-2):100-20. doi:10.1006/mgme.2000.3062
6. Pubchem. Cysteamine [C2H7NS]. [Accessed June 22, 2017] Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/2-Aminoethanethiol>
7. Thoene JG, Oshima RG, Crawhall JC, Olson DL, Schneider JA. Cystinosis. Intracellular cystine depletion by aminothiol in vitro and in vivo. *J Clin Invest*. 1976;58(1):180-9. doi:10.1172/JCI108448
8. Brodin-Sartorius A, Tête M-J, Niaudet P, Antignac C, Guest G, Ottolenghi C, et al. Cysteamine therapy delays the progression of nephropathic cystinosis in late adolescents and adults. *Kidney Int*. 2012;81(2):179-89. doi:10.1038/ki.2011.277
9. Kaiser-Kupfer MI, Caruso RC, Minkler DS, Gahl WA. Long-term ocular manifestations in nephropathic cystinosis. *Arch Ophthalmol*. 1986;104(5):706-11. doi:10.1001/archoph.1986.01050170096030
10. Cysteamine Eye Drops to Treat Corneal Crystals in Cystinosis. *ClinicalTrials.gov* (A service of the U.S. National Institutes of Health). [Accessed May 6, 2016] Disponible en: <https://clinicaltrials.gov>
11. Kaiser-Kupfer MI, Gazzo MA, Dattiles MB, Caruso RC, Kuehl EM, Gahl WA. A randomized placebo-controlled trial of cysteamine eye drops in nephropathic cystinosis. *Arch Ophthalmol*. 1990;108(5):689-93. doi:10.1001/archoph.1990.01070070075038
12. Cystaran®. Prescribing information. [Accessed May 3, 2016] Disponible en: [www.sigmta.com](http://www.sigmta.com)
13. Cystadrops® 0,55% eye drops solution. Summary of product characteristics. November 2015. [Accessed September 24, 2017] Disponible en: <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/34065>

14. Cystadrops® 0,55% collyre en solutions. Protocole d'utilisation therapeutique et de recueil d'informations. Autorisation temporaire d'utilisation dite de cohorte. [Accessed June 2016] Disponible en: [http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/f0f8036949f10b1ce8dd7a7a0ab48927.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/f0f8036949f10b1ce8dd7a7a0ab48927.pdf)
15. Cysteamine Hydrochloride for nephropathic Cystinosis, open-label Phase III pivotal study (CYSTADROPS CHOC study). Clinical Trials Register. [Accessed June 18, 2016] Disponible en: [www.clinicaltrialsregister.eu](http://www.clinicaltrialsregister.eu)
16. Velásquez G. El acceso global a los medicamentos en el contexto internacional actual. *Biomédica*. 2011;31(2):162-3.
17. Luaces-Rodríguez A, Díaz-Tomé V, González-Barcia M, Silva-Rodríguez J, Herranz M, Gil-Martínez M, et al. Cysteamine polysaccharide hydrogels: study of extended ocular delivery and biopermanence time by PET imaging. *Int J Pharm*. 2017;528(1-2):714-22. doi:10.1016/j.ijpharm.2017.06.060
18. Fernández Ferreiro A, Luaces-Rodríguez A, González Barcia M, Otero Espinar FJ, Lamas MJ. Evaluación de la biopermanencia ocular in vivo de tres formulaciones oftálmicas de cisteamina clorhidrato. *Farm Hosp*. 2016;Supl1:79.
19. Guan X, Hoffman B, Dwivedi C, Matthees DP. A simultaneous liquid chromatography/mass spectrometric assay of glutathione, cysteine, homocysteine and their disulfides in biological samples. *J Pharm Biomed Anal*. 2003;31(2):251-61.
20. Lawal B. Development of a cysteamine in situ gelling system for the treatment of corneal crystals in cystinosis. [Published July 2008. Accessed February 3, 2016]. Disponible en: [https://cystinosis.org/images/research/updates/CRN\\_Research\\_UpdateB.pdf](https://cystinosis.org/images/research/updates/CRN_Research_UpdateB.pdf)
21. Qi B-L, Liu P, Wang Q-Y, Cai W-J, Yuan B-F, Feng Y-Q. Derivatization for liquid chromatography-mass spectrometry. *TrAC Trends Anal Chem*. 2014;59:121-32. doi:10.1016/j.trac.2014.03.013
22. Ellman GL. Tissue sulfhydryl groups. *Arch Biochem Biophys*. 1959;82(1):70-7.
23. Royal Pharmaceutical Society of Great Britain Dept of Pharmaceutical. The Pharmaceutical Codex: Principles and Practice of Pharmaceutics. Twelfth Edition. London: Pharmaceutical Press; 1994.
24. Barrueco N, Escobar Rodríguez I, García Díaz B, Gil Alegre ME, López Lunar E, Ventura Valares MG. Estabilidad de medicamentos en la práctica clínica: de la seguridad a la eficiencia. *Farm Hosp*. 2013;37(3):175-7. doi:10.7399/FH.2013.37.3.587
25. Iwata F, Kuehl EM, Reed GF, McCain LM, Gahl WA, Kaiser-Kupfer MI. A randomized clinical trial of topical cysteamine disulfide (cystamine) versus free thiol (cysteamine) in the treatment of corneal cystine crystals in cystinosis. *Mol Genet Metab*. 1998;64(4):237-42. doi:10.1006/mgme.1998.2725
26. Herreros JMA. Preparación de medicamentos y formulación magistral para oftalmología. Ediciones Díaz de Santos; 2003.
27. Fernández MA, Atienza JM, Vayo CÁ del. Formulación en farmacia pediátrica. Madrid. A. Madrid Vicente editores; 2011.
28. Asociación de Formulistas de Andalucía. [Accessed May 28, 2016] Disponible en: <http://www.formulistasdeandalucia.es/noticia.php?id=264>
29. Rosin LM, Bell NP. Preservative toxicity in glaucoma medication: clinical evaluation of benzalkonium chloride-free 0.5% timolol eye drops. *Clin Ophthalmol Auckl NZ*. 2013;7:2131-5. doi:10.2147/OPTH.S41358
30. Convention USP. Farmacopea de los Estados Unidos de América, USP 37, 2014: Formulario nacional, NF 32. United States Pharmacopeia; 2013.
31. Practical Pharmaceutics. An International Guideline for the Preparation, Care and Use of Medicinal Products. Yvonne Bouwman-Boer, V'lain Fenton-May, Paul Le Brun, editors. Springer 2015. [Accessed June 22, 2017]. Disponible en: <http://www.springer.com/gp/book/9783319158136>



## Anexo 1



Xestión Integrada  
 Santiago de Compostela

Xestión Integrada de Santiago de Compostela  
 Complejo Hospitalario Universitario de Santiago  
 Servicio de Farmacia

### FICHA DE FÓRMULA

#### A) HIDROGEL DE HIALURÓNICO CON CISTEAMINA 0,55%

Forma farma: Hidrogel oftálmico	Cantidad: 30 días	Validado el: 21/06/2017
Vía admon.: Tópica ocular	Protegido luz: Sí	Dispensable: Sí
A elaborar por: Farmacéutico/a	Conservar: Frigorífico (2 a 8 °C)	

#### Observaciones

Deshechar una vez abierto a los 7 días.

Nivel de Riesgo: **MEDIO**

Elaboración: **Estéril**

### Composición

Componente	Cantidad
Hidrocloreto de cisteamina	275,00 mg
Sodio hialuronato (polvo)	40,00 mg
BSS® colirio (Balanced Salt Solution)	csp 50,00 ml

Equipamiento	Metódica
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 - Vaso plástico estéril</li> <li>• 1 - Balanza analítica</li> <li>• 1 - Agitador magnético</li> <li>• 1 - Jeringa 60 ml Luer-Lock</li> <li>• 1 - Filtro 0,22 micras</li> <li>• (Millipore Millex® GS) o (Stericup® Merck Millipore Express™Plus )</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Pesar la cisteamina y el hialuronato sódico en vasos de plástico estériles de 100 ml.</i></li> <li>• <i>Trasladar a la cabina de flujo laminar horizontal y añadir 40 ml de BSS® en el vaso que contiene la cisteamina. Agitar, utilizando agitador magnético, con pastilla de agitación previamente esterilizada, hasta que se disuelva completamente.</i></li> <li>• <i>Posteriormente, añadir progresivamente el ácido hialurónico, continuando con la agitación magnética hasta completa disolución.</i></li> <li>• <i>Con una jeringa trasvasar y completar hasta 50 ml de BSS®.</i></li> <li>• <i>Incorporar de nuevo todo contenido (50 ml) al vaso de plástico y continuar con la agitación magnética hasta su homogenización.</i></li> <li>• <i>Por último, coger de nuevo los 50 ml del hidrogel de cisteamina en una jeringa y realizar filtración esterilizante, incorporando el contenido estéril en los frascos de vidrio topacios. Observaciones: El filtrado de sustancias viscosas puede ser costoso con los filtros convencionales, por ello se ofrece una filtración alternativa, en la que se utiliza el vacío:</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>o <i>Opción 1: Para pequeños volúmenes utilizar Millipore Millex® GS).</i></li> <li>o <i>Opción 2: Para grandes volúmenes se puede utilizar una filtración por vacío, utilizando el Stericup® Merck Millipore Express™Plus 0,22 micras.</i></li> </ul> </li> <li>• <i>Cerrar el frasco y etiquetar.</i></li> </ul>

**Invasado:** Cantidad a elaborar, 50 ml repartidos en 5 Frasco vidrio estéril cuentagotas 15 ml con 10 ml cada uno

### Controles de calidad

Control

Observación de partículas

Análisis microbiológico

SERVIZO  
GALEGO  
de SAÚDEXestión Integrada  
Santiago de CompostelaXestión Integrada de Santiago de Compostela  
Complejo Hospitalario Universitario de Santiago  
Servicio de Farmacia

## FICHA DE FÓRMULA

**HIDROGEL DE HIALURÓNICO CON CISTEAMINA 0.55%**

Cód.: 1205

**Autores**

- Anxo Fernández Ferreiro (Farmacéutico/a)
- Miguel González Barcia (Farmacéutico/a)

**Bibliografía**

- 1.- Andrea Luaces-Rodríguez y cols. Cysteamine polysaccharide hydrogels: study of extended ocular delivery and biopermanence time by PET imaging, Int. J. Pharm. In Press (2017).
- 2.- Anxo Fernández Ferreiro y cols. Evaluación de la biopermanencia ocular in vivo de tres formulaciones oftálmicas de cisteamina clorhidrato., Farm. Hosp. 61 Congreso SEFH (2016).
- 3.- Manuela Atienza Fernández. Formulación en Farmacia Pediátrica. 2005 Tercera edición- ISBN: 84- 689- 2529- 2.
- 4.- M.I. Kaiser-Kupfer, M.A. Gazzo, M.B. Datiles, R.C. Caruso, E.M. Kuehl, W.A. Gahl, A randomized placebo-controlled trial of cysteamine eye drops in nephropathic cystinosis, Arch. Ophthalmol. Chic. Ill 1960. 108 (1990) 689 693.

## Anexo 2



Xestión Integrada  
 Santiago de Compostela

Xestión Integrada de Santiago de Compostela  
 Complejo Hospitalario Universitario de Santiago  
 Servicio de Farmacia

### FICHA DE FÓRMULA

#### B) HIDROGEL DE HIALURÓNICO CON CISTEAMINA 0,55%

Forma farma: Hidrogel oftálmico	Caucidad: 30 días	Validado el: 21/06/2017
Vía admon.: Tópica ocular	Protegido luz: Sí	Dispensable: Sí
A elaborar por: Farmacéutico/a	Conservar: Frigorífico (2 a 8 °C)	

#### Observaciones

Deshechar una vez abierto a los 7 días.

Nivel de Riesgo: **MEDIO**

Elaboración: **Estéril**

### Composición

Componente	Cantidad
Hidrocloreuro de cisteamina	275,00 mg
BSS® colirio (Balanced Salt Solution)	5,00 ml
Lagrimas artificiales estériles con ácido hialurónico al 0,4% Acuoral®	csp 50,00 ml

#### Equipamiento

- 1 - Vaso plástico estéril
- 1 - Balanza analítica
- 1 - Agitador magnético
- 1 - Jeringa 60 ml Luer-Lock
- 1 - Filtro 0,22 micras (Millipore Millex® GS)

#### Metódica

- *Pesar la cisteamina en vaso de plástico estéril.*
- *Trasladar a la cabina de flujo laminar horizontal y añadir 5 ml de BSS® en el vaso que contiene la cisteamina. Agitar, utilizando agitador magnético, con pastilla de agitación previamente esterilizada, hasta que se disuelva completamente.*
- *Coger la solución de cisteamina en una jeringa y realizar filtración esterilizante (Millipore Millex® GS), traspasando el contenido a una jeringa de 60 ml.*
- *Posteriormente, añadir lágrima artificial estéril hasta completar los 50 ml.*
- *Homogeneizar mediante el movimiento de la jeringa y posteriormente dosificar en los frascos topacios.*
- *Cerrarlos y etiquetarlos.*

**Envasado:** Cantidad a elaborar, 50 ml repartidos en 5 Frasco vidrio estéril cuentagotas 15 ml con 10 ml cada uno

### Controles de calidad

Control

Observación de partículas

Análisis microbiológico

#### Autores

- Anxo Fernández Ferreiro (Farmacéutico/a)
- Miguel González Barcia (Farmacéutico/a)

#### Bibliografía

- 1.- Andrea Luaces-Rodríguez y cols. Cysteamine polysaccharide hydrogels: study of extended ocular delivery and biopermanence time by PET imaging, Int. J. Pharm. In Press (2017).
- 2.- Anxo Fernández Ferreiro y cols. Evaluación de la biopermanencia ocular in vivo de tres formulaciones oftálmicas de cisteamina clorhidrato., Farm. Hosp. 61 Congreso SEFH (2016).



**Xestión Integrada  
Santiago de Compostela**

Xestión Integrada de Santiago de Compostela  
**Complejo Hospitalario Universitario de Santiago**  
Servicio de Farmacia

**FICHA DE FÓRMULA**

**HIDROGEL HIALURÓNICO CISTEAMINA 0,55%**

Cód.: 1206

- 3.- Manuela Atienza Fernández. Formulación en Farmacia Pediátrica. 2005 Tercera edición- ISBN: 84- 689- 2529- 2.
- 4.- M.I. Kaiser-Kupfer, M.A. Gazzo, M.B. Datiles, R.C. Caruso, E.M. Kuehl, W.A. Gahl, A randomized placebo-controlled trial of cysteamine eye drops in nephropathic cystinosis, Arch. Ophthalmol. Chic. III 1960. 108 (1990) 689 693.

**How to cite this article:**

• Fernández-Ferreiro A, Luaces-Rodríguez A, Díaz-Tomé V,  
• Gil-Martínez M, Rodríguez Ares MT, Touriño Peralba R, et al. Cysteamine  
• ophthalmic hydrogel for the treatment of ocular cystinosis.  
• Farm Hosp. 2017;41(6):678-687.



ORIGINALS

Bilingual edition english/spanish

## Cysteamine ophthalmic hydrogel for the treatment of ocular cystinosis

### Hidrogel oftálmico de cisteamina para el tratamiento de la cistinosis ocular

Anxo Fernández-Ferreiro<sup>1,2,3</sup>, Andrea Luaces-Rodríguez<sup>2,3</sup>, Victoria Díaz-Tomé<sup>3</sup>, María Gil-Martínez<sup>4</sup>, María Teresa Rodríguez Ares<sup>4</sup>, Rosario Touriño Peralba<sup>4</sup>, José Blanco-Méndez<sup>3</sup>, Miguel González-Barcia<sup>1,2,3</sup>, Francisco Javier Otero-Espinar<sup>1</sup>, María Jesús Lamas<sup>2,3</sup>.

<sup>1</sup>Pharmacy Service, Xerencia Xestión Integrada Santiago de Compostela (SERGAS). <sup>2</sup>Clinical Pharmacology Group, Instituto de Investigación Sanitaria, Santiago de Compostela (IDIS-ISCI). <sup>3</sup>Pharmacology, Pharmacy and Pharmaceutical Technology Department, Faculty of Pharmacy, University of Santiago of Compostela (USC). <sup>4</sup>Ophthalmology Service, Pharmacy Service, Xerencia Santiago de Compostela (SERGAS). Spain.

**Author of correspondence**

María Jesús Lamas

Correo electrónico:  
maria.jesus.lamas.diaz@sergas.es

Francisco Javier Otero Espinar

Correo electrónico:  
francisco.otero@usc.es

• Recibido el 23 de junio de 2017;  
• aceptado el 8 de agosto de 2017.

• DOI: 10.7399/fh.10834

### Abstract

Ocular cystinosis is a rare disease characterised by the deposition on the corneal surface of cystine crystals that hinder the eyesight of patients. Oral cysteamine is administered as cysteamine bitartrate; however, due to the lack of corneal vascularization it does not reach the cornea and must be administered by the topical ocular route. The aim of the present study was to determine the stability of an ophthalmic hydrogel of cysteamine under different preservation conditions during a follow-up of 30 days. This hydrogel could be prepared in hospital pharmacy services.

Several physical and chemical parameters were assessed: osmolality, pH, and cysteamine concentration, which was measured using an ultra-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometer (UPLC-MS/MS) method. Descriptive tests were also performed, such as transparency measurements and microbiological assays in order to verify sterility.

The results show that cysteamine hydrogel is stable over 30 days and should be preserved under refrigeration.

### Resumen

La cistinosis ocular es una enfermedad rara que se caracteriza por el depósito de cristales de cistina a nivel corneal, los cuales dificultan la visión de los pacientes. La cisteamina oral se administra en forma de cisteamina, pero esta no alcanza la córnea debido a la falta de vascularización corneal, por lo que es necesaria la aplicación tópica ocular. El objetivo del presente trabajo es determinar la estabilidad de un hidrogel oftálmico de cisteamina, potencialmente formulable en servicios de farmacia hospitalaria, conservado este bajo diferentes condiciones de almacenamiento durante un periodo de 30 días.

Los parámetros físicos y químicos evaluados han sido la osmolalidad, el pH y la concentración de cisteamina, siendo esta última valorada mediante un método de cromatografía líquida de ultra alta presión, empleando un detector de masas en tándem (UPLC-MS/MS). Los ensayos descriptivos se han basado en la medición de la transparencia y los ensayos microbiológicos en la realización de pruebas de esterilidad.

Los resultados obtenidos permiten concluir que el hidrogel de cisteamina es estable durante un periodo de 30 días, recomendándose que su conservación sea en nevera.

### KEYWORDS

Cysteamine; Ellman's reagent; Hyaluronic acid; Mass spectrometry; Ocular cystinosis; Ophthalmic hydrogel; Stability.

### PALABRAS CLAVE

Ácido hialurónico; Cisteamina; Cistinosis; Ocular; Estabilidad; Espectrometría de masas; Hidrogel oftálmico; Reactivo de Ellman.



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia  
Articles published in this journal are licensed with a  
Creative Commons Attribution 4.0  
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>  
La revista Farmacia no cobra tasas por el envío de trabajos,  
ni tampoco por la publicación de sus artículos.

## Introduction

Cystinosis is a rare lysosomal storage disorder that follows an autosomal recessive inheritance pattern<sup>1</sup>. This metabolic disorder is characterized by the accumulation of the amino acid cystine in lysosomes due to defective cystine transportation from the interior to the exterior of the lysosome<sup>2,3</sup>. Cystine has low solubility in water, leading to the formation of intralysosomal crystals and damage to various tissues and organs, including the cornea. As described by Burki in the 1940s, the ocular manifestations of the disease are due to the accumulation of cystine crystals in the ocular surface<sup>4</sup>. These crystals can be observed with a slit lamp and are a pathognomonic sign of cystinosis. They begin to form during infancy and from 16 months of age onward they can be observed through a slit lamp. Patients are initially asymptomatic. Due to the accumulation of corneal cystine crystals over time, ocular symptoms do not appear until approximately 10 years of age<sup>5</sup>.

The specific treatment of cystinosis is cysteamine, also called mercaptamine or 2-aminoethanethiol, which is an aminothiols with chemical formula  $\text{HSCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ <sup>6</sup>. Cysteamine was introduced as a possible therapeutic agent for cystinosis in 1976 and remains the only available treatment<sup>7</sup>. Although cysteamine does not cure cystinosis, it has revolutionized patient management and prognosis. It has been shown to slow disease progression and can reduce the amount of intracellular cystine by more than 90%. Cysteamine therapy should be started as soon as the diagnosis is made and should be continued for the lifetime of the patient. Patients with poor adherence to treatment or begin it later do not achieve such beneficial outcomes<sup>8</sup>.

Oral cysteamine is administered in the form of cysteamine bitartrate, but does not reach the cornea due to the lack of corneal vascularization. Thus, a topical ocular application was developed, whose safety and effectiveness had already been demonstrated in the 1980s<sup>9-11</sup>. Currently, there are two available ophthalmic formulations of cysteamine hydrochloride: Cystaran® (Sigma Tau Pharmaceuticals Inc.), an FDA-approved medication, which must be instilled from 6 to 12 times a day<sup>12</sup>; and Cystadrops® (Orphan Europe, Paris, France), which has a higher viscosity and increased ocular permanence<sup>13,14</sup>. Cystadrops is currently in Phase III trials; however, the European Medicines Agency has recently allowed it be marketed as an orphan drug to facilitate access<sup>15</sup>.

Access to foreign and/or orphan drugs can sometimes be delayed by the obligatory procedures and approvals required for their use. In addition, the sometimes exorbitant price of these drugs can hamper access<sup>16</sup>. In order to facilitate the treatment of ocular cystinosis, cysteamine eye drops as a compounded formulation are commonly prepared in hospital pharmacy services.

Two major problems are associated with these formulations. Firstly, cysteamine eye drops must be instilled every hour while the patient is awake to reduce the amount of corneal crystals. To optimise the formulation and avoid these difficult dosage schedules, our group developed a bioadhesive cysteamine hydrogel with high ocular permanence, which could be prepared by hospital pharmacy services<sup>17,18</sup>. Secondly, there is a lack of studies on the stability of cysteamine formulations. The analysis of compounds with thiol groups has always proved difficult, owing to their susceptibility to oxidation and the lack of a structural chromophore needed for their detection<sup>19,20</sup>. Furthermore, the low molecular weight of cysteamine (MW = 77.15 g/mol) hinders its direct detection by mass detectors. Thus, the methods used to determine these types of compounds usually derivatize the cysteamine molecule before quantification<sup>21</sup>.

The objective of this article was to determine the stability of a bioadhesive ophthalmic cysteamine hydrogel under different storage conditions.

## Methods

### Preparation of 0.55% ophthalmic cysteamine hydrogel

The preparation of the hydrogel is performed in 2 stages. Firstly, a sufficient quantity of cysteamine (BioXtra, Sigma-Aldrich) is gradually added to Balanced Salt Solution Alcon® and magnetically stirred over a period of 5 minutes to achieve a concentration of 0.55%. While continuing to stir,

hyaluronic acid (Acofarma®) is then added to achieve a final concentration of 0.4%.

Secondly, the resulting hydrogel is vacuum filtered using a 0.22- $\mu\text{m}$  membrane filter (Stericup® Merck Millipore Express™ PLUS 0.22  $\mu\text{m}$ ) and poured into 15-ml type-1 amber glass containers, adding 10 mL of hydrogel to each container. The remaining volume is filled with nitrogen gas, and the containers are closed. The entire process is performed under aseptic conditions using a horizontal laminar flow hood.

### Preservation conditions and study variables

The formulas were divided into 2 batches: those without preservatives and those with preservatives. The latter batches were prepared by adding 0.01% Ethylene Diamine Tetraacetic Acid (EDTA) while dissolving the cysteamine. Half of the batches with and without preservatives were stored for 30 days at 22°C (room temperature) and the other batches were stored at 4°C (refrigerated). In the rest of this article, these formulations are referred to as HA (room temperature without EDTA), HAE (room temperature with EDTA), HN (refrigerated without EDTA), and HNE (refrigerated with EDTA).

Osmolality, pH, and cysteamine concentrations were assessed. Descriptive tests were based on transparency measurements, and microbiological tests were based on sterility testing.

All samples were allowed to reach and stay at room temperature for a minimum of 30 minutes to avoid measurement errors due to temperature variations. All tests were performed in triplicate and were conducted on days 0, 7, 14, and 30 after the preparation of the hydrogels.

### Descriptive tests

The transparency of the samples was determined by measuring transmittance in the visible light range (380 nm - 780 nm) using a UV-VIS spectrophotometer (model 8452 Diode Array Spectrophotometer, Hewlett Packard). A blank was made with distilled water, the different formulations were placed in quartz cuvettes, and then transmittance was measured, thus obtaining a graph representing the percentage of transmitted light as a function of wavelength.

### Physicochemical tests

**Determination of osmolality and pH:** Osmolality was measured using a vapour pressure osmometer (VAPRO 5520). 10  $\mu\text{L}$  of each formulation was deposited on a disk of Whatman filter paper on the chamber. pH was determined using a Crison microPH2001® pH-metre.

**Quantification of cysteamine:** A saturated solution of Ellman's reagent (5,5'-dithiobis(2-nitrobenzoic acid)) was prepared as a derivatizing agent<sup>22</sup> (Figure 1), by dissolving 29.6 mg of the powder in 10 mL of 0.018 M aqueous NaOH. Subsequently, the solution was filtered through a 0.45  $\mu\text{m}$  filter.

To quantify cysteamine, a 1:1000 dilution of the formulation was prepared. 100  $\mu\text{L}$  of Ellman's reagent and 100  $\mu\text{L}$  of purified water were added to this diluted sample. The resulting solution was analysed using an ultra-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometer (UPLC-MS/MS) method. Measurements were taken using an Acquity UPLC® H-Class system (Waters® Milford, Massachusetts) coupled to a Xevo TQD mass spectrometer (Waters®). Data were collected using Mass lynx v4.1 software and processed using Target lynx™ Application Manager chromatographic software. Chromatographic separation was conducted at 40°C using an Acquity BEH C<sub>18</sub> column (2.1 mm x 50 mm; particle size 1.7  $\mu\text{m}$ ) (Waters®). The mobile phase solvents used were a 0.1% formic acid solution in water (MilliQ®) (Phase A) and acetonitrile (Phase B). A gradient with constant flow rate of 0.4 mL/min was used. The gradient was started at 100% phase A, changing linearly to a 40% A – 60% B composition at 2.2 minutes, maintaining the composition until the 2.60-minute mark, and then returned to initial conditions at 3 minutes. The autosampler was set to 10°C and 10  $\mu\text{L}$  of each sample was injected. Total run time was 3 minutes, which included equilibration of the chromatographic system prior to sample injection. Mass spectrometry data were obtained using the multiple reaction monitoring (MRM) mode through positive electrospray ionization. Quantification was achieved by means of the transitions of

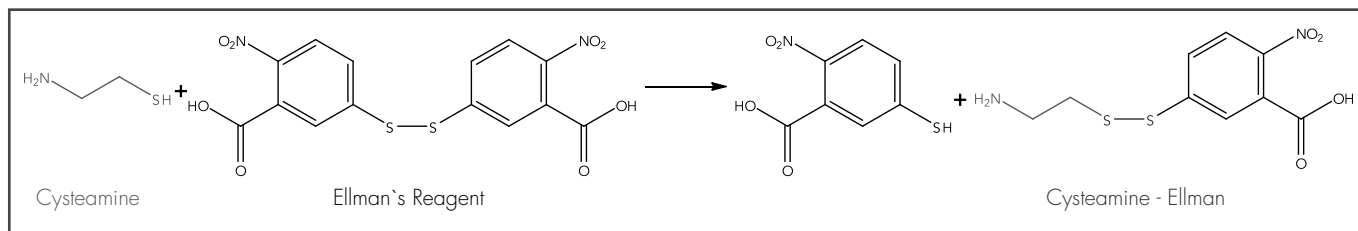


Figure 1. Cysteamine derivatization using Ellman's reagent.

the precursor ion at  $m/z$  313 and the 196.85 fragment ion using a desolvation gas flow rate of 1.1 L/h, cone gas flow rate of 80 L/h, and a capillary voltage of 3.2 kV. Desolvation and source temperatures were 600°C and 146°C, respectively.

### Microbiological tests

Each of the hydrogels was analysed on the aforementioned days to determine microbiological stability. 1 mL of each of the hydrogels was added to plates containing blood agar, sabouraud agar, and fluid thioglycolate medium. The samples were cultured at 37°C for 48 hours, 15 days, and 10 days, respectively. At the end of each incubation period, the samples were inspected for any signs of microbiological growth.

### Allowed variation range and statistical analysis

The Pharmaceutical Codex was used to establish the expiry date of the formulation, which was set<sup>23</sup> when there was a 10% reduction of active ingredients compared to the initial concentration. Changes in pH and osmolality were considered unacceptable if their values exceeded the acceptance criteria for ophthalmic applications. Microbiological stability was considered acceptable providing no microbial growth was detected in the cultured samples. Finally, the product was considered unacceptable in the absence of complete transparency on descriptive tests.

The results of the different preservation conditions were compared by multivariate analysis of variance using Graph Pad Prism® v.5.0b software.

## Results

### Descriptive and physicochemical tests

All the formulations were completely transparent and no decrease in transparency was observed over the study period. No signal was observed in the visible range, demonstrating the transparency of the sample (see figure 2).

Figure 3 shows variations in osmolality of the cysteamine hydrogel under all four preservation conditions over time. Osmolality values of all formulations remained between 90% and 100% of the initial values over the study period. Under the different study conditions, no statistically significant differences were observed between the formulations, although those containing EDTA showed slightly higher values ( $427 \pm 8.96$  mOsm/Kg vs  $410 \pm 9.48$  mOsm/Kg).

However, as shown in figure 4, neither the addition of EDTA to the hydrogel nor storage temperature influenced the pH values of the hydrogel over the study period. Under all the conditions tested, no statistically significant differences were observed between the initial and final pH, except for a slight decrease in pH in the EDTA formulations (6.29 vs 6.44).

### Concentration of cysteamine

A narrow, symmetrical, and well-defined chromatographic peak was obtained with an elution time of 0.33 minutes. Figure 5 shows an example chromatogram of the derivatised cysteamine obtained using the UPLC-MS/MS method.

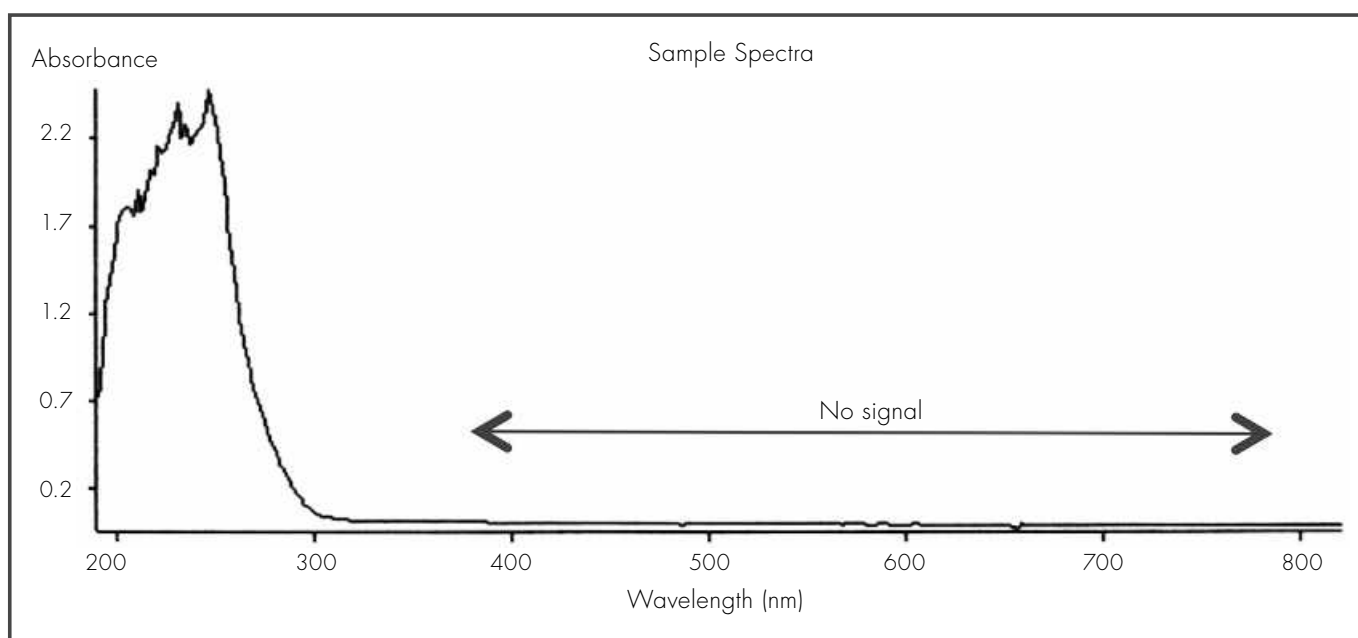
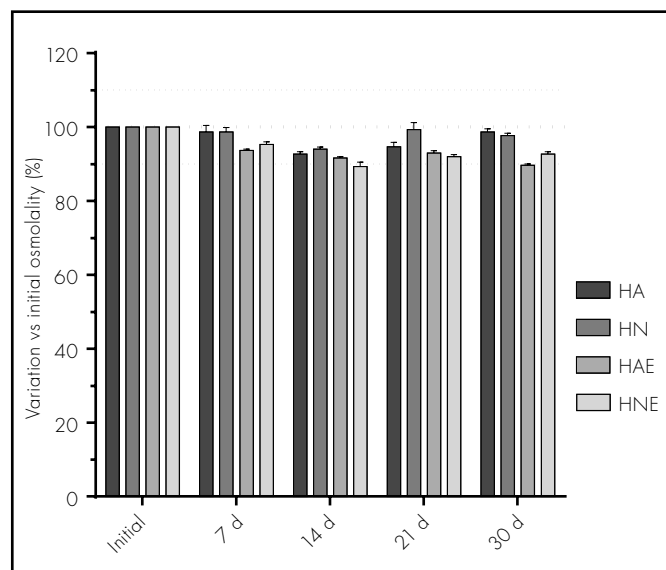


Figure 2. Graph obtained by determining the transparency of one of the formulations, showing negligible absorbance in the visible light spectrum (380 nm - 780 nm).



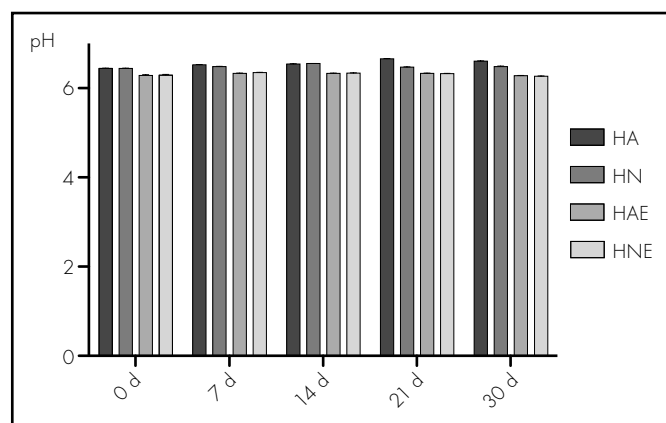
**Figure 3.** Percentage change in osmolality (mOsm/Kg) (mean and standard deviation) of cysteamine hydrogel over 30 days under the four different storage conditions. HA, room temperature without EDTA; HAE, room temperature with EDTA; HN, refrigerated without EDTA; HNE, refrigerated with EDTA.

The UPLC-MS/MS determination method employed is highly specific, because it combines the efficiency of chromatographic separation and the high selectivity of a tandem mass detector to select the chemical structure to be determined. Using this method, the derivatised product was separated from any compounds that may have formed from cysteamine degradation.

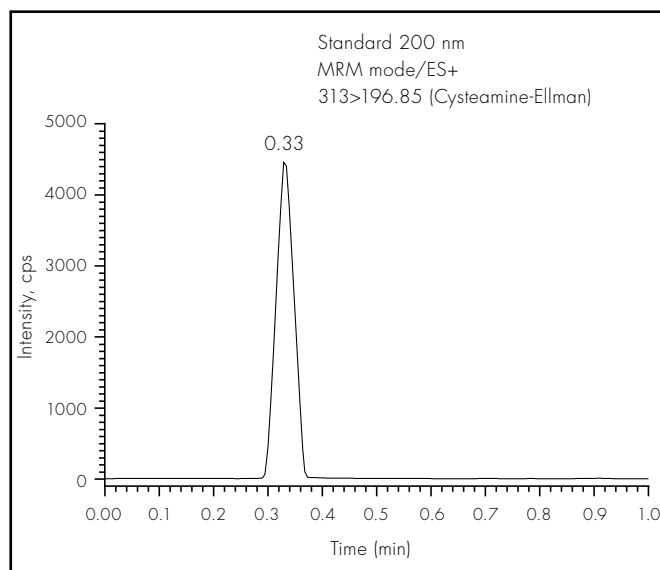
Figure 6 shows variations in cysteamine concentrations over time under the four different storage conditions. Cysteamine concentrations did not fall below 90% at any point during the study period. Nevertheless, it should be noted that a wide range of concentration values was observed at different time points during the storage period. Some samples had percentages of more than 100% of the initial concentration. This variability was caused by the high viscosity of hydrogels, which makes it difficult to obtain reproducible volumetric samples by aspiration.

### Microbiological stability

Adequate storage of samples was maintained under all study conditions, and no microbial growth was observed in any of the hydrogels during the storage period.



**Figure 4.** Change in pH (mean and standard deviation) of cysteamine hydrogel over 30 days under the four different storage conditions. HA, room temperature without EDTA; HAE, room temperature with EDTA; HN, refrigerated without EDTA; HNE, refrigerated with EDTA.

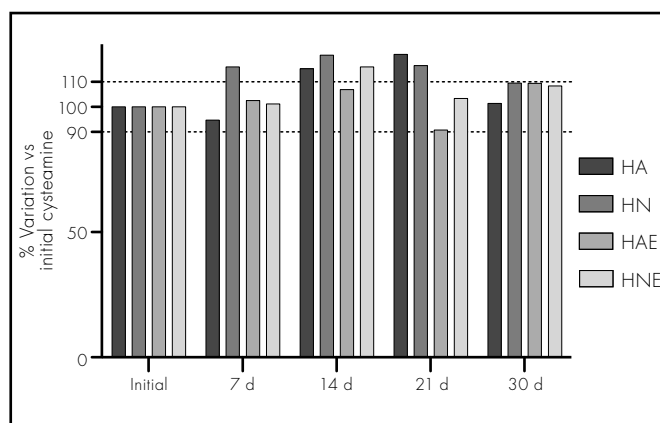


**Figure 5.** Example of chromatogram obtained for cysteamine derivatised with Ellman's reagent, using the UPLC MS/MS method.

### Discussion

Difficult dosage schedules are the major challenge to the use of ophthalmic compounded formulations of cysteamine hydrochloride, because they require hourly instillations to reduce the amount of corneal crystals. A preclinical study has shown that the biopermanence of the hydrogel under study is similar to that of Cystadrops®<sup>18</sup>. Quantitative PET biopermanence studies have shown that cysteamine hydrogel with hyaluronic acid has a 60-minute half-life, which is much higher than the 18-minute half-life of cysteamine eye drops typically prepared by hospital pharmacy services. In addition, more cysteamine reaches the stroma after administration of this hydrogel than reaches it with eye drops, and there are statistically significant differences in transcorneal permeation values between the two media. This hydrogel formulation achieves a controlled release of cysteamine over time, and can be prepared by pharmacy services for patients with ocular cystinosis<sup>17</sup>. Two preparation methods are presented in the supplementary materials.

Stability studies are a relevant technical and economic challenge for hospital pharmacy services and are becoming more frequent to guarantee the



**Figure 6.** Percentage of change in cysteamine concentrations over 30 days. HA, room temperature without EDTA; HAE, room temperature with EDTA; HN, refrigerated without EDTA; HNE, refrigerated with EDTA.



quality of the prepared drugs<sup>24</sup>. The present study investigated the stability of cysteamine hydrogel with hyaluronic acid, and showed that its properties were unchanged in a variety of storage conditions over the study period. Other authors have shown that at room temperature cysteamine oxidises into its cystamine dimer, which is ineffective for the removal of corneal cystine crystals<sup>25</sup>. For this reason, nitrogen was used to remove environmental oxygen before sealing the containers.

The choice of EDTA as a preservative was based on previous publications, which have shown it to be the most suitable preservative for use in cysteamine formulations. The lowest possible concentration of EDTA was chosen to minimize potential toxicity on the corneal epithelium<sup>20, 26-28</sup>. Other preservatives, such as benzalkonium chloride, were ruled out after an unfavourable benefit-risk assessment by ophthalmologists. This decision was based on their potential epithelial toxicity, which would be higher during the chronic use of the hydrogel under study<sup>29</sup>.

According to the United States Pharmacopoeia, the stability of a compounded formulation is defined as the amount of time during which a product maintains, within very specific limits, the properties and characteristics that it possessed at the time of manufacture, throughout storage, and during use<sup>30</sup>. Stability studies determine how the quality of a drug varies over time under the influence of a number of factors, and use this information to provide recommendations on its expiration date and storage conditions. Over the study period, the pH and osmolality of the hydrogels remained practically constant, with no statistically significant differences ( $<0.001$ ) between the initial and final values under all storage conditions. The addition of EDTA to the formulation led to a slight increase in osmolality and a decrease in pH without affecting the stability of cysteamine. All the measures applied showed that transparency was 100%. Cysteamine hydrogel with hyaluronic acid maintained its properties for 30 days after preparation. However, because the addition of EDTA did not improve stability and the use of benzalkonium chloride as a preservative was discarded, it is recommended that the hydrogel should be stored in a refrigerator to prevent microbiological growth and as an alternative method to sealing the containers with nitrogen<sup>31</sup>.

The properties of cysteamine hydrogel have been described in previous studies and the results of this stability study show that the use of cysteamine

hydrogel may increase therapeutic benefit in patients with ocular cystinosis. In addition, this formulation may be an effective alternative to those not marketed in Spain, but which are available for importation. The cost of imported formulations is €37,728/y/patient, whereas the estimated cost of producing the formulation is €1,080/y/patient.

The authors conducted a survey using the mailing list of the Spanish Society of Hospital Pharmacy (SEFH) and estimated that there are currently 39 patients under treatment with ocular topical cysteamine in Spain. Thus, the cost of this drug acquired through the Access to Medicines not Authorized in Spain process would be €1,471,392/y. The use of cysteamine hydrogel prepared in hospital pharmacy services would provide patients with better access to treatment and achieve significant savings for the Spanish National Health System.

## Acknowledgements

- *Funding for staff hiring:* A.F-F, Carlos III Health Institute (ISCIII) CM15/00188
- *Funding for research projects:* Mutua Madrileña Foundation and the Spanish Foundation of Hospital Pharmacy.
- *Special thanks to:* All SEFH members who responded to the survey on the use of ophthalmic cysteamine in Spain. This survey was conducted using the mailing list of the SEFH.

## Contribution to scientific literature

Cysteamine eye drops are commonly prepared as a compounded formulation in hospital pharmacy services. Two problems are associated with these formulations: their low permanence at the ocular level and the lack of studies on their stability. This article is the first study on the stability of a cysteamine hydrogel with high ocular permanence, which could be prepared by hospital pharmacy services, and may therefore represent a great advance in the treatment of ocular cystinosis.

## Bibliography

1. Gahl WA, Thoene JG, Schneider JA. Cystinosis. *N Engl J Med*. 2002;347(2):111-21. doi:10.1056/NEJMra020552
2. Linkage of the gene for cystinosis to markers on the short arm of chromosome 17. The Cystinosis Collaborative Research Group. *Nat Genet*. 1995;10(2):246-8. doi:10.1038/ng0695-246
3. Town M, Jean G, Cherqui S, Attard M, Forestier L, Whitmore SA, et al. A novel gene encoding an integral membrane protein is mutated in nephropathic cystinosis. *Nat Genet*. 1998;18(4):319-24. doi:10.1038/ng0498-319
4. Burki E. Ueber die Cystinkrankheit im Kleinkindesalter unter besonderer Berücksichtigung des Augenbefundes [About the Cystinosis in infancy with special reference to eye findings]. *Ophthalmologica*. 1941;101:331-42.
5. Gahl WA, Kuehl EM, Iwata F, Lindblad A, Kaiser-Kupfer MI. Corneal crystals in nephropathic cystinosis: natural history and treatment with cysteamine eyedrops. *Mol Genet Metab*. 2000;71(1-2):100-20. doi:10.1006/mgme.2000.3062
6. Pubchem. Cysteamine (C2H7NS). [Accessed June 22, 2017] Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/2-Aminoethanethiol>
7. Thoene JG, Oshima RG, Crowhall JC, Olson DL, Schneider JA. Cystinosis. Intracellular cystine depletion by aminoethiols in vitro and in vivo. *J Clin Invest*. 1976;58(1):180-9. doi:10.1172/JCI108448
8. Brodin-Sartorius A, Tête M-J, Niaudet P, Antignac C, Guest G, Ottolenghi C, et al. Cysteamine therapy delays the progression of nephropathic cystinosis in late adolescents and adults. *Kidney Int*. 2012;81(2):179-89. doi:10.1038/ki.2011.277
9. Kaiser-Kupfer MI, Caruso RC, Minkler DS, Gahl WA. Long-term ocular manifestations in nephropathic cystinosis. *Arch Ophthalmol*. 1986;104(5):706-11. doi:10.1001/archoph.1986.01050170096030
10. Cysteamine Eye Drops to Treat Corneal Crystals in Cystinosis. *Clinical Trial*. Clinicaltrials.gov [A service of the U.S. National Institutes of Health]. [Accessed May 6, 2016] Disponible en: <https://clinicaltrials.gov>
11. Kaiser-Kupfer MI, Gazzo MA, Dattiles MB, Caruso RC, Kuehl EM, Gahl WA. A randomized placebo-controlled trial of cysteamine eye drops in nephropathic cystinosis. *Arch Ophthalmol*. 1990;108(5):689-93. doi:10.1001/archoph.1990.01070070075038
12. Cystaran®. Prescribing information. [Accessed May 3, 2016] Disponible en: [www.sigmatau.com](http://www.sigmatau.com)
13. Cystadrops® 0,55% eye drops solution. Summary of product characteristics. November 2015. [Accessed September 24, 2017] Disponible en: <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/34065>
14. Cystadrops® 0,55% collyre en solutions. Protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations. Autorisation temporaire d'utilisation dite de cohorte. [Accessed June 2016] Disponible en: [http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/f0f8036949f10b1ce8dd7a7a0ab48927.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/f0f8036949f10b1ce8dd7a7a0ab48927.pdf)
15. Cysteamine Hydrochloride for nephropathic Cystinosis, open-label Phase III pivotal study (CYSTADROPS CHOC study). *Clinical Trials Register*. [Accessed June 18, 2016] Disponible en: [www.clinicaltrialsregister.eu](http://www.clinicaltrialsregister.eu)
16. Velásquez G. El acceso global a los medicamentos en el contexto internacional actual. *Biomédica*. 2011;31(2):162-3.
17. Luaces-Rodríguez A, Díaz-Tomé V, González-Barcia M, Silva-Rodríguez J, Herranz M, Gil-Martínez M, et al. Cysteamine polysaccharide hydrogels: study of extended ocular delivery and biopermanence time by PET imaging. *Int J Pharm*. 2017;528(1-2):714-22. doi:10.1016/j.ijpharm.2017.06.060
18. Fernández Ferreiro A, Luaces-Rodríguez A, González Barcia M, Otero Espinar FJ, Lamas MJ. Evaluación de la biopermanencia ocular in vivo de tres formulaciones oftálmicas de cisteamina clorhidrato. *Farm Hosp*. 2016;Supl1:79.
19. Guan X, Hoffman B, Dwivedi C, Matthees DP. A simultaneous liquid chromatography/mass spectrometric assay of glutathione, cysteine, homocysteine and their disulfides in biological samples. *J Pharm Biomed Anal*. 2003;31(2):251-61.
20. Lawal B. Development of a cysteamine in situ gelling system for the treatment of corneal crystals in cystinosis. [Published July 2008. Accessed February 3, 2016]. Disponible en: [https://cystinosis.org/images/research/updates/CRN\\_Research\\_UpdateB.pdf](https://cystinosis.org/images/research/updates/CRN_Research_UpdateB.pdf)
21. Qi B-L, Liu P, Wang Q-Y, Cai W-J, Yuan B-F, Feng Y-Q. Derivatization for liquid chromatography-mass spectrometry. *TrAC Trends Anal Chem*. 2014;59:121-32. doi:10.1016/j.trac.2014.03.013
22. Ellman GL. Tissue sulfhydryl groups. *Arch Biochem Biophys*. 1959;82(1):70-7.

23. Royal Pharmaceutical Society of Great Britain Dept of Pharmaceutical. The Pharmaceutical Codex: Principles and Practice of Pharmaceutics. Twelfth Edition. London: Pharmaceutical Press; 1994.
24. Barrueco N, Escobar Rodríguez I, García Díaz B, Gil Alegre ME, López Lunar E, Ventura Valares MG. Estabilidad de medicamentos en la práctica clínica: de la seguridad a la eficiencia. *Farm Hosp*. 2013;37(3):175-7. doi:10.7399/FH.2013.37.3.587
25. Iwata F, Kuehl EM, Reed GF, McCain LM, Gahl WA, Kaiser-Kupfer MI. A randomized clinical trial of topical cysteamine disulfide (cystamine) versus free thiol (cysteamine) in the treatment of corneal cystine crystals in cystinosis. *Mol Genet Metab*. 1998;64(4):237-42. doi:10.1006/mgme.1998.2725
26. Herreros JMA. Preparación de medicamentos y formulación magistral para oftalmología. Ediciones Díaz de Santos; 2003.
27. Fernández MA, Atienza JM, Vayo CÁ del. *Formulación en farmacia pediátrica*. Madrid. A. Madrid Vicente editores; 2011.
28. Asociación de Formelistas de Andalucía. [Accessed May 28, 2016] Disponible en: <http://www.formulistasdeandalucia.es/noticia.php?id=264>
29. Rosin LM, Bell NP. Preservative toxicity in glaucoma medication: clinical evaluation of benzalkonium chloride-free 0.5% timolol eye drops. *Clin Ophthalmol Auckl NZ*. 2013;7:2131-5. doi:10.2147/OPHT.S41358
30. Convention USP. *Farmacopea de los Estados Unidos de América, USP 37, 2014: Formulario nacional, NF 32*. United States Pharmacopeia; 2013.
31. *Practical Pharmaceutics. An International Guideline for the Preparation, Care and Use of Medicinal Products*. Yvonne Bouwman-Boer, V'lain Fenton-May, Paul Le Brun, editors. Springer 2015. [Accessed June 22, 2017]. Disponible en: <http://www.springer.com/gp/book/9783319158136>

## Appendix 1



Xestión Integrada  
 Santiago de Compostela

Xestión Integrada de Santiago de Compostela  
 University Hospital Santiago de Compostela  
 Pharmacy Service

### PHARMACEUTICAL COMPOUNDING PROTOCOL

#### A) CYSTEAMINE HYDROGEL WITH HYALURONIC ACID 0.55%

Dosage form: Ophthalm. hydrogel	Shelf life: 30 days	
Administrat. route: Topical ocular	Prot. from light: Yes	Validation date: 06/21/2017
Compounding by: Pharmacist	Storage: Refrigerated (2 - 8 °C)	Dispensable: Yes

#### Additional information

Dispose 7 days after opening.

Risk level: **MEDIUM**  
 Compounding: **Sterile**

#### Ingredients

Ingredient	Quantity
Cysteamine hydrochloride	275.00 mg
Sodium hyaluronate (powder)	40.00 mg
BSS® eye drops (Balanced Salt Solution)	q.s. 50.00 ml

#### Equipment

- 1 - Sterile plastic cup
- 1 - Analytical balance
- 1 - Magnetic stirrer
- 1 - 60-mL Luer-Lock syringe
- 1 - 0.22-µm filter (Millipore Millex® GS) or (Stericup® Merck Millipore Express™ Plus)

#### Directions

- Weigh the cysteamine and sodium hyaluronate in 100 mL sterile plastic cups.
- In a horizontal laminar flow hood, add 40 mL of BSS® to the cup containing the cysteamine. Stir in a magnetic stirrer with a previously sterilized stirring tablet until completely dissolved.
- Once ready, slowly add the hyaluronic acid, continuing to stir until completely dissolved.
- Transfer with a syringe and add BSS® to 50 mL.
- Transfer the entire content (50 mL) back to the plastic cup and continue magnetic stirring until homogeneous.
- Finally, use a syringe to transfer the 50 mL of cysteamine hydrogel and perform sterilizing filtering, storing the sterilized content in amber glass bottles. Note: Filtering of viscous substances can be expensive with conventional filters. Therefore, vacuum filtering is used as an alternative:
  - o Option 1: For small volumes use Millipore Millex® GS).
  - o Option 2: For larger volumes use Stericup® Merck Millipore Express™ PLUS 0.22 µm for vacuum filtering.
- Seal and label bottle.

**Packaging:** Amount made, 50 mL distributed into 5 sterile 15-mL glass dropper bottles each filled with 10 mL.

#### Quality Control

##### Test

##### Particulate testing

##### Microbiological analysis



**Xestión Integrada  
Santiago de Compostela**

Xestión Integrada de Santiago de Compostela  
**University Hospital Santiago de Compostela**  
Pharmacy Service

**PHARMACEUTICAL COMPOUNDING PROTOCOL**

**A) CYSTEAMINE HYDROGEL WITH HYALURONIC ACID 0.55%**

---

**Authors**

- Anxo Fernández Ferreiro (Pharmacist)
- Miguel González Barcia (Pharmacist)

---

**References**

- 1.- Andrea Luaces-Rodríguez y cols. Cysteamine polysaccharide hydrogels: study of extended ocular delivery and biopermanence time by PET imaging, *Int. J. Pharm.* In Press (2017).
- 2.- Anxo Fernández Ferreiro y cols. Evaluación de la biopermanencia ocular in vivo de tres formulaciones oftálmicas de cisteamina clorhidrato., *Farm. Hosp.* 61 SEFH Congress (2016).
- 3.- Manuela Atienza Fernández. *Formulación en Farmacia Pediátrica*. 2005 3rd edition - ISBN: 84- 689- 2529- 2. 4. - M.I. Kaiser-Kupfer, M.A. Gazzo, M.B. Datiles, R.C. Caruso, E.M. Kuehl, W.A. Gahl, A randomized placebo-controlled trial of cysteamine eye drops in nephropathic cystinosis, *Arch. Ophthalmol. Chic.* III 1960. 108- 1990- 689- 693.

## Appendix 2



Xestión Integrada  
 Santiago de Compostela

Xestión Integrada de Santiago de Compostela  
 University Hospital Santiago de Compostela  
 Pharmacy Service

### PHARMACEUTICAL COMPOUNDING PROTOCOL

#### B) CYSTEAMINE HYDROGEL WITH HYALURONIC ACID 0.55%

Dosage form: Ophthalm. hydrogel	Shelf life: 30 days	
Administrat. route: Topical ocular	Prot. from light: Yes	Validation date: 06/21/2017
Compounding by: Pharmacist	Storage: Refrigerated (2 - 8 °C)	Dispensable: Yes
<b>Additional information</b> Dispose 7 days after opening.		Risk level: <b>MEDIUM</b> Compounding: <b>Sterile</b>

#### Ingredients

Ingredient	Quantity
Cysteamine hydrochloride	275.00 mg
BSS® eye drops (Balanced Salt Solution)	5.00 ml
Sterile artificial tear drops with hyaluronic acid 0.4% Acuoral®	q.s. 50.00 ml

Equipment	Directions
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 - Sterile plastic cup</li> <li>• 1 - Analytic balance</li> <li>• 1 - Magnetic stirrer</li> <li>• 1 - 60 mL Luer®-Lock syringe</li> <li>• 1 - 0.22-µm filter (Millipore Millex® GS)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Weigh the cysteamine in a sterile plastic cup.</li> <li>• In a horizontal laminar flow hood, add 5 mL of BSS® to the cup containing cysteamine. Mix in a magnetic stirrer with a previously sterilized stirring tablet, until completely dissolved.</li> <li>• Transfer the cysteamine solution to a syringe and perform sterilizing filtering (Millipore Millex® GS), then transfer the filtered content to a 60-mL syringe.</li> <li>• Next, add artificial tear drops to complete 50 mL.</li> <li>• Homogenize by moving the syringe and then distribute into amber glass bottles.</li> <li>• Seal and label bottles.</li> </ul>

**Packaging:** Quantity to manufacture, 50 mL distributed in 5 sterile 15-mL glass dropper bottles each filled with 10 mL

#### Quality Control

Test
Particulate testing
Microbiological analysis

#### Authors

- Anxo Fernández Ferreiro (Pharmacist)
- Miguel González Barcia (Pharmacist)

#### References

- 1.- Andrea Luaces-Rodríguez y cols. Cysteamine polysaccharide hydrogels: study of extended ocular delivery and biopermanence time by PET imaging. Int. J. Pharm. In Press (2017).
- 2.- Anxo Fernández Ferreiro y cols. Evaluación de la biopermanencia ocular in vivo de tres formulaciones oftálmicas de cisteamina clorhidrato., Farm. Hosp. 61 SEFH Congress (2016).



SERVIZO  
GALEGO  
de SAÚDE

Xestión Integrada  
Santiago de Compostela

Xestión Integrada de Santiago de Compostela  
University Hospital Santiago de Compostela  
Pharmacy Service

**PHARMACEUTICAL COMPOUNDING PROTOCOL**

**B) CYSTEAMINE HYDROGEL WITH HYALURONIC ACID 0.55%**

3. - Manuela Atienza Fernández. Formulación en Farmacia Pediátrica. 2005 3rd edition - ISBN: 84- 689- 2529- 2. 4. - M.I. Kaiser-Kupfer, M.A. Gazzo, M.B. Datiles, R.C. Caruso, E.M. Kuehl, W.A. Gahl, A randomized placebo-controlled trial of cysteamine eye drops in nephropathic cystinosis, Arch. Ophthalmol, Chic. Ill 1960. 108- 1990- 689- 693.

**Cómo citar este artículo:**

- Garrido P, Aldaz A, Calleja MA, de Álava E, Lamas MJ, Martín M, et al.
- Propuesta para la creación de una Estrategia Nacional sobre Medicina de
- Precisión en Cáncer: posicionamiento de la SEOM, SEAP y SEFH.
- Farm Hosp. 2017;41(6):688-691.



**ARTÍCULO ESPECIAL**

Artículo bilingüe inglés/español

**Propuesta para la creación de una Estrategia Nacional sobre Medicina de Precisión en Cáncer: posicionamiento de la SEOM, SEAP y SEFH**

Proposal for the Creation of a National Strategy for Precision Medicine in Cancer: a position statement of SEOM, SEAP and SEFH

Pilar Garrido<sup>1</sup>, Azucena Aldaz<sup>2</sup>, Miguel Ángel Calleja<sup>3</sup>, Enrique de Álava<sup>4,5</sup>, María Jesús Lamas<sup>6</sup>, Miguel Martín<sup>7,5</sup>, Xavier Matías-Guiu<sup>8,5</sup>, José Palacios<sup>9,5</sup>, Ruth Vera<sup>10</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Oncología Médica, Hospital Universitario Ramón y Cajal, IRYCIS, Universidad de Alcalá, Madrid. <sup>2</sup>Servicio de Farmacia, Clínica Universidad de Navarra, Grupo de trabajo PkGen de la SEFH, Pamplona. <sup>3</sup>Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Virgen de Macarena, Sevilla. <sup>4</sup>Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Instituto de Biomedicina (IBIS)/CSIC/Universidad de Sevilla, Sevilla. <sup>5</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red de Oncología, CIBERONC-ISCIII. <sup>6</sup>Servicio de Farmacia, Complejo Hospitalario Universitario de Santiago, Santiago de Compostela. <sup>7</sup>Servicio de Oncología Médica, Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón, Universidad Complutense, Madrid. <sup>8</sup>Servicio de Anatomía Patológica y Genética Molecular, Hospital Universitari de Bellvitge, IDIBELL, Hospital Universitari Arnau de Vilanova, Universidad de Lleida, IRBLLEIDA, Lleida. <sup>9</sup>Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario Ramón y Cajal, IRYCIS, Universidad de Alcalá, Madrid. <sup>10</sup>Servicio de Oncología Médica, Complejo Hospitalario de Navarra, Pamplona, España

**Autores para correspondencia**

Miguel Ángel Calleja

Correo electrónico:  
mangel.calleja.sspa@juntadeandalucia.es

José Palacios

Correo electrónico:  
jose.palacios@salud.madrid.org

Ruth Vera

Correo electrónico:  
jmartin@mustbesevilla.org

• Recibido el 24 de agosto de 2017;  
• aceptado el 12 de septiembre de 2017.  
• DOI: 10.7399/fh.10877

**Resumen**

La medicina de precisión es un enfoque emergente para el tratamiento y prevención de las enfermedades que tiene en cuenta la variabilidad individual en los genes, el medio ambiente y el estilo de vida de cada persona. La medicina de precisión está transformando la investigación clínica y biomédica así como la asistencia sanitaria, tanto desde un punto de vista conceptual como metodológico, ofreciendo oportunidades extraordinarias para mejorar la salud pública y reducir los costes del sistema sanitario. Sin embargo, la implementación de la medicina de precisión supone un reto a nivel ético-legal, regulatorio, organizativo y de conocimiento. Sin una estrategia nacional, la medicina de precisión, que se implantará en cualquier caso, lo podría hacer sin la adecuada planificación que permita garantizar la calidad técnica, la equidad de los ciudadanos en el acceso a las mejores prácticas, vulnerando los derechos de pacientes y profesionales y arriesgando la solvencia del sistema de salud. Con este artículo de las sociedades españolas de Oncología Médica (SEOM), Anatomía Patológica (SEAP) y Farmacia Hospitalaria (SEFH) señalamos la necesidad de establecer una estrategia nacional consensuada para el desarrollo de la medicina de precisión en nuestro país, revisamos el

**Abstract**

Precision medicine is an emerging approach for disease treatment and prevention that takes into account individual variability in genes, environment, and lifestyle for each person. Precision medicine is transforming clinical and biomedical research, as well as health care itself from a conceptual, as well as a methodological viewpoint, providing extraordinary opportunities to improve public health and lower the costs of the healthcare system. However, the implementation of precision medicine poses ethical-legal, regulatory, organizational and knowledge-related challenges. Without a national strategy, precision medicine, which will be implemented one way or another, could take place without the appropriate planning that can guarantee technical quality, equal access of all citizens to the best practices, violating the rights of patients and professionals and jeopardizing the solvency of the healthcare system. With this paper from the Spanish Societies of Medical Oncology (SEOM), Pathology (SEAP), and Hospital Pharmacy (SEFH) we highlight the need to institute a consensual national strategy for the development of precision medicine in our country, review the national

**PALABRAS CLAVE**

Medicina de precisión; Oncología; Consenso

**KEYWORDS**

Precision medicine; Oncology; Consensus



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia  
Articles published in this journal are licensed with a  
Creative Commons Attribution 4.0  
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>  
La revista Farmacia no cobra tasas por el envío de trabajos,  
ni tampoco por la publicación de sus artículos.

contexto nacional e internacional, comentamos las oportunidades y los retos para la implementación de la medicina de precisión, y delineamos los objetivos de una estrategia nacional sobre medicina de precisión en el cáncer.

## Justificación

Mediante este documento pretendemos, desde las sociedades españolas de Oncología Médica (SEOM), Anatomía Patológica (SEAP) y Farmacia Hospitalaria (SEFH), señalar la necesidad de establecer una estrategia nacional consensuada para el desarrollo de la medicina de precisión en nuestro país y facilitar su implantación en la práctica asistencial de forma equitativa y con garantías de calidad, eficiencia y garantía jurídica, contribuyendo además a la sostenibilidad del sistema sanitario.

## Introducción

No existe una definición universal del término "Medicina de Precisión", aunque probablemente la más aceptada sea la proporcionada por el *National Institutes of Health* (NIH) de EE. UU. que la define como un enfoque emergente para el tratamiento y prevención de las enfermedades que tiene en cuenta la variabilidad individual en los genes, el medio ambiente y el estilo de vida de cada persona<sup>1</sup>. Aunque en ocasiones se empleen como sinónimos, el *National Research Council* recomienda el uso de este término en lugar del de medicina personalizada porque éste último puede sugerir que las diferentes estrategias para el tratamiento y prevención se desarrollan exclusivamente para cada individuo en cuanto que individuo concreto y no en cuanto que perteneciente a un biotipo concreto, como es realmente el caso en la medicina de precisión.

Esta definición deriva en dos consecuencias esenciales. Por un lado, implica un cambio de paradigma en la medicina, ya que la aproximación a la enfermedad se fundamenta en las bases genéticas y moleculares de la salud y la enfermedad para estimar los riesgos y guiar las decisiones sobre prevención, diagnóstico y tratamiento. Entidades que antes considerábamos una única enfermedad, se han disgregado hoy en varias con mecanismos causales diferentes que requieren de estrategias distintas. De forma inversa, enfermedades que eran consideradas disparejas deben abordarse desde un mismo punto de vista ya que comparten mecanismos moleculares.

Esta concepción de la medicina implica necesariamente modificar el punto de partida de la atención sanitaria, entendiendo que el tratamiento y las necesidades de los pacientes dependen más de sus características particulares que del nombre genérico de su enfermedad. Asimismo, el conocimiento de los grupos nosológicos a los que está más predispuesto como individuo permitirá el desarrollo de mejores estrategias de prevención. Además, el individuo pasa a tomar un papel más activo en su salud, al conocer su predisposición natural a padecer determinadas enfermedades.

La medicina de precisión es ya hoy una realidad en la práctica clínica diaria de algunas disciplinas como la Oncología, por lo que su implantación no es sólo una obligación ética y política en la medida en que supone un mejoría indiscutible en el tratamiento de los pacientes y en la prevención de las enfermedades, sino que además ha demostrado en determinados casos favorecer la sostenibilidad del sistema, al seleccionar a los pacientes con mayor probabilidad de respuesta evitando la exposición de pacientes a tratamientos costosos e innecesarios, al tiempo que minimiza las complicaciones derivadas de tratamientos con baja o nula posibilidad de respuesta y permite seleccionar las actuaciones preventivas más eficientes en cada individuo.

## Contexto e iniciativas internacionales y nacionales

Mediante diversos planes nacionales, los Estados Unidos, el Reino Unido, Francia, Alemania, China y otros países desarrollados como Finlandia y Estonia disponen, con financiación estatal, de estrategias nacionales para movilizar y potenciar la industria y el desarrollo tecnológico asociado a la medicina de precisión, canalizar los recursos privados y públicos necesarios para su implantación, mejorar la infraestructura y aumentar las aplicaciones actuales de este tipo de medicina.

A nivel internacional, en Europa, el *International Consortium for Personalised Medicine* (ICPerMed), constituye el proyecto más relevante formado

and international context, comment on the opportunities and challenges for implementing precision medicine, and outline the objectives of a national strategy on precision medicine in cancer.

por la Comisión Europea y más de 30 socios europeos y extraeuropeos en representación de Ministerios y agencias financiadoras<sup>2</sup>. Su objetivo fundamental es estimular la investigación y la implementación de la medicina personalizada mediante reuniones, talleres, congresos, encuestas, publicaciones estratégicas e iniciativas conjuntas. Tiene su origen en los talleres preparatorios organizados por la Comisión Europea, junto con varias iniciativas posteriores incluyendo el séptimo Programa Marco y el establecimiento en 2011 de EuroBioForum y el consorcio CASyM ([www.casym.eu](http://www.casym.eu))<sup>3</sup>.

En Francia, por ejemplo, el *Institut National du Cancer* (INCa) dispone de un marco institucional para integrar la medicina de precisión en la atención sanitaria estándar, y el *Plan France Médecine Génomique 2025*, publicado en 2016 y con proyección hasta 2025, busca dotar a este país de los medios y del tejido industrial necesarios para introducir este nuevo enfoque en la atención sanitaria y lograr que en Francia se erija esta disciplina como motor del desarrollo económico<sup>4</sup>. Otros países, como Estonia, Islandia o Reino Unido han desarrollado iniciativas para la creación de biobancos poblacionales que permitan establecer asociaciones entre biomarcadores, historia clínica y estilo de vida.

En Estados Unidos, la *Precision Medicine Initiative*, anunciada por el entonces presidente B. Obama, destinó 216 millones de dólares en el año fiscal 2016 para dotar económicamente una iniciativa compartida por el NIH, el *National Cancer Institute* (NCI), la FDA y la ONC (*Office of the National Coordinator for Health Information Technology*). El aspecto más distintivo de este proyecto es la creación de una base de datos en la que un millón de voluntarios proporcionarán datos genéticos, muestras biológicas e información clínica con el objetivo de predecir el riesgo, comprender cómo y porqué ocurren enfermedades comunes y mejorar las estrategias de diagnóstico y tratamiento<sup>5</sup>.

En nuestro país no se ha desarrollado, hasta la fecha, una estrategia general sobre medicina de precisión a nivel estatal. Diferentes Estrategias Nacionales recogen recomendaciones para el desarrollo de la medicina personalizada (por ejemplo Estrategias en Cáncer y en Enfermedades Raras del SNS). Existen además iniciativas nacionales como las del Instituto de Salud Carlos III (convocatoria de proyectos en el campo de la medicina de precisión, participación en REDiEX o ELIXIR etc); junto con proyectos realizados a nivel local como el Plan Integral sobre Medicina Genómica en Cataluña, el Proyecto Genoma Médico en Andalucía, el proyecto Future Clinic en la Comunidad Valenciana o el proyecto MEDEA de Extremadura<sup>6</sup>.

## Oportunidades

La medicina de precisión es una realidad en la práctica clínica asistencial y ha comenzado a cambiar los paradigmas de la medicina e incluso a modificar la forma de clasificación de las enfermedades. De forma general, la medicina de precisión potencia la efectividad y eficiencia ya que permite emplear las estrategias terapéuticas más apropiadas para cada paciente en función del mecanismo molecular subyacente de la enfermedad y las características genéticas individuales. Además, favorece la aplicación del esquema terapéutico más oportuno en los pacientes, ya que toma en consideración la variabilidad genética que determina el metabolismo de los fármacos y su farmacodinamia, junto a factores ambientales que también inciden en su disposición. Así, evita la exposición de los pacientes a fármacos que no son útiles para ellos, reduciendo las posibilidades de efectos adversos relacionados con los medicamentos en pacientes sin posibilidades de respuesta, así como las complicaciones secundarias derivadas de tratar a los pacientes con fármacos ineficaces y la pérdida de oportunidad que ello supone.

Desde un punto de vista económico, la medicina de precisión se presenta como una oportunidad de desarrollar un sector industrial de alto valor estratégico, sanitario, científico y económico. La incorporación de nuestro país en un momento precoz nos brindaría la oportunidad de ser independientes tecnológicamente en un sector que será cada día más necesario, y además permitiría exportar conocimiento y tecnología en un sector industrial nuevo. Todo ello representa una oportunidad económica sin precedentes en nuestro país, que requeriría de una fuerte inversión y de la movilización de todos los



agentes implicados con el fin de conseguir soluciones tecnológicas innovadoras (que incluyen el ámbito industrial y el informático) y una nueva forma de desarrollo económico que permita sostener el dispositivo más allá de su puesta en marcha y responder a los numerosos desafíos tecnológicos, en particular al desarrollo de las capacidades informáticas necesarias. La medicina de precisión es objeto de una competición internacional y nuestro país no debería mantenerse al margen.

Por último, la medicina de precisión se plantea como herramienta para contribuir a la racionalización del gasto sanitario y contribuir a la sostenibilidad del sistema sanitario; generando los datos necesarios para generalizar las iniciativas que demuestren ser coste-efectivas.

## Retos

### Retos ético-legales y regulatorios

Con el desarrollo de la medicina de precisión, los ciudadanos y los sistemas sanitarios se enfrentan a nuevos retos, como el de mantener el equilibrio entre riesgos y beneficios teniendo en cuenta las inéditas implicaciones éticas, económicas, sociales y jurídicas, en especial en relación con la protección de datos.

La identificación de biomarcadores y las técnicas de secuenciación masiva se fundamentan en la recolección y análisis de una gran cantidad de información ("big data"). En este contexto es crucial asegurar la confidencialidad de información personal sensible, especialmente en proyectos multicéntricos y multinacionales que requiere el uso compartido de datos, pero también en el contexto de los biobancos (aunque los donantes son generalmente anónimos, algunos biobancos requieren que los donantes puedan ser identificados).

Por otra parte, si las muestras se emplean para investigaciones posteriores pueden surgir dudas sobre la propiedad de las muestras, la vigencia del consentimiento otorgado o sobre el derecho a la información (o a la no información). Esto sucede en la medida en que los test genéticos permiten identificar o confirmar las mutaciones responsables de una enfermedad que probablemente se desarrollará en el futuro o identificar una predisposición a padecerla, cuando para muchas de esas enfermedades genéticas no existen aún técnicas de prevención o tratamientos efectivos. Es esencial, por tanto, que exista claridad regulatoria con el fin de garantizar que se respeta el principio de acceso universal y equitativo a la asistencia sanitaria; y es imprescindible que se aborde desde el punto de vista legal y ético el riesgo de exclusión de los ciudadanos en virtud de sus datos genéticos y su predisposición a padecer determinadas enfermedades.

La dimensión ética forma parte integral de la puesta en marcha de una iniciativa de estas características. Es preciso poder responder a las cuestiones éticas y legales surgidas del consentimiento proporcionado por los ciudadanos para el uso de sus datos de salud; y a las complicaciones derivadas de la anonimización de los datos, la gestión de los descubrimientos secundarios, y de los incidentes no deseados.

### Retos organizativos y del conocimiento

Desde un punto de vista puramente instrumental, es precisa la implantación de sistemas informáticos que permitan manejar y compartir la cantidad ingente de datos generados mediante las técnicas de secuenciación de nueva generación (Big Data y soluciones TIC). La transformación a una medicina de precisión requiere de nuevos roles profesionales aun no incluidos en los sistemas de salud, siendo necesaria la participación de bioinformáticos y otros profesionales que en la actualidad participan al amparo de los grupos de los grupos de investigación.

Por otra parte, la información clínica y los datos de pruebas complementarias en la actualidad permanecen custodiados por el profesional sanitario y/o la institución que realizó las determinaciones, pero este modelo no es apropiado para gestionar los datos procedentes de la secuenciación de próxima generación que podrían tener aplicaciones médicas futuras en el individuo o sus descendientes.

Desde un punto de vista científico, la medicina personalizada requiere aún de una mejor comprensión de las bases moleculares de la enfermedad y de la interacción entre los genes y el ambiente.

Además, es preciso poner en marcha estudios que evalúen la implementación de las aplicaciones asistenciales, lo cual requiere una inversión sustancial y una aproximación multidisciplinar.

Por otra parte es fundamental reforzar los contenidos de genética, farmacogenética y ciencias ómicas en la formación pregrado, postgrado; promover la oferta formativa continuada implicando a las principales sociedades científicas y establecer la acreditación de centros de referencia. La farmacogenómica forma parte de la medicina de precisión pero debe complementarse con la farmacología para constituir esta nueva disciplina.

Más importantes parecen incluso los retos asociados al escaso conocimiento de la medicina de precisión por parte de la población general. La aceptación de las recomendaciones de tratamiento o de prevención, puede ser difícil, especialmente teniendo en cuenta que se trata de conceptos complejos y que la difusión de nociones erróneas sobre una suerte de determinismo genético sin tener en cuenta la modulación por el estilo de vida y el ambiente, podría derivar en una sensación de derrotismo e impotencia, o por el contrario conducir a la medicalización de la sociedad, y derivar en la realización de pruebas innecesarias o peligrosas, así como en decisiones sobre reproducción que podrían ser erróneas.

En este sentido, resulta determinante la creación de una plataforma nacional dentro del proyecto global de incorporación de la medicina de precisión, que analice y controle la translación de los hallazgos científicos a la práctica clínica.

Por último, es preciso tener en cuenta que en este contexto, cada nuevo fármaco o técnica puede desarrollarse para una proporción relativamente pequeña de pacientes que hace que se precisen de otros modelos que faciliten el acceso al mercado desde el punto de vista regulatorio.

## Objetivos de una Estrategia Nacional sobre Medicina de Precisión

Teniendo en cuenta tanto los beneficios como los retos derivados desde esta área de la medicina, establecemos como prioritarios los siguientes objetivos de las distintas áreas:

### *Objetivos asistenciales y de calidad:*

- Concienciar a la población y los agentes decisores sobre la importancia de la medicina de precisión en la práctica médica y sanitaria actual y su proyección de futuro.
- Integrar la medicina de precisión en los Planes Estratégicos actualmente en curso y establecerla como prioridad en las estrategias nacionales de salud e investigación, otorgando en cada caso la importancia que la evidencia científica otorgue en cada caso de una forma uniforme en todo el territorio.
- Facilitar el acceso de la medicina de precisión a todos los pacientes oncológicos, pacientes con enfermedades raras y enfermedades comunes susceptibles, mediante la creación de plataformas de secuenciación capaces de abarcar el territorio nacional.
- Garantizar que las técnicas empleadas sean precisas y fiables, asegurando el empleo de la mejor evidencia científica disponible en investigación básica y traslacional.
- Facilitar la generación de información sobre resultados en salud.
- Desarrollar el marco jurídico nacional para hacer viable la aplicación del reglamento del Parlamento Europeo y del Consejo relativo a la protección de datos personales y su libre circulación, y desarrollar los aspectos que este deja a la legislación nacional.

### *Área del conocimiento:*

- Acelerar el diseño y los estudios basados en la genética, explorando aspectos básicos de la biología tumoral y estableciendo una red de conocimiento oncológico que genere y permita compartir los datos para estimular los descubrimientos informáticos y científicos y guiar las decisiones clínicas.
- Propiciar desde el punto de vista regulatorio la realización de estudios académicos de predicción de respuesta mediante biomarcadores allí donde la industria no alcance a hacerlos.
- Favorecer la disponibilidad de bases de datos comprensivas, validadas y accesibles que incluyan información genómica, biomédica, clínica y de estilo de vida. Impulsar el trabajo en red mediante estructuras corporativas, fomentando la explotación y acceso compartido de datos, tanto de subpoblaciones generados en el marco de ensayos clínicos, como en la vida real.

- Organizar la tecnología que permita analizar la puesta en marcha de un centro nacional que permita tratar y explotar los datos genéticos generados y ofrecer los servicios para las aplicaciones actuales.
- Desarrollar la formación de los profesionales sanitarios para la aplicación de la medicina de precisión en la práctica asistencial.
- Potenciar los estudios que analicen las relaciones farmacogenómicas/farmacocinéticas entre sí y con las medidas de resultados en salud.
- Estimular la formación universitaria de esta nueva rama del conocimiento y desarrollar las nuevas competencias y la tecnología necesaria para responder al desafío de la explotación e interpretación de datos a gran escala.
- Asegurar la formación de los agentes reguladores con el fin de mantener la estructura regulatoria necesaria que asegure la innovación y posibilite la protección de la salud pública.
- Promover el conocimiento de la salud y la enfermedad por los ciudadanos promoviendo la participación de voluntarios.

#### *Eficiencia y sostenibilidad:*

- Situar a nuestro país entre las naciones con capacidad para desarrollar y aplicar la medicina de precisión, y para exportar, por tanto, conocimiento y tecnología.
- Desarrollar los marcos regulatorios necesarios para garantizar un sistema de evaluación de nuevos medicamentos, biomarcadores y métodos diagnósticos eficientes.
- Favorecer un modelo económico a largo plazo, capaz de integrar y desarrollar el tejido industrial necesario para sostener la incorporación de la medicina de precisión en la salud a gran escala.
- Crear un observatorio que permita seguir la evolución de este campo de la medicina en su dimensión médica, tecnológica, ética y reglamentaria.

## Bibliografía

1. National Institute of Health. What is precision medicine? [Citado 5/8/2017]. Disponible en: <https://ghr.nlm.nih.gov/primer/precisionmedicine/definition>
2. ICPeMed International Consortium. Action Plan. Actionable Research and Support Activities Identified by the International Consortium for Personalized Medicine. March 2017. [Citado 5/8/2017]. Disponible en: [http://www.icpermed.eu/media/content/ICPeMed\\_Actionplan\\_2017\\_web.pdf](http://www.icpermed.eu/media/content/ICPeMed_Actionplan_2017_web.pdf)
3. Comisión Europea. Horizon 2020 en breve. El Programa Marco de Investigación e Innovación de la Unión Europea. Lux Oficina de Publicaciones de la Unión Europea, 2014 Ddo: 10.2777/80075. [Citado 5/8/2017]. Disponible en: [http://ec.europa.eu/programmes/horizon2020/sites/horizon2020/files/H2020\\_ES\\_KI0213413ESN.pdf](http://ec.europa.eu/programmes/horizon2020/sites/horizon2020/files/H2020_ES_KI0213413ESN.pdf)
4. Aviesan, Alliance Nationale pour les Sciences de la Vie et de la Santé. France Médecine Génomique 2025. [Citado 5/8/2017]. Disponible en:

- Preparar las normas jurídicas y deontológicas que permitan responder a las exigencias éticas y de derecho asociadas a la recolección, conservación y tratamiento de datos clínicos y genómicos.

## Conclusión

La medicina de precisión, está transformando la investigación clínica y biomédica así como la asistencia sanitaria tanto desde un punto de vista conceptual como metodológico, ofertando oportunidades extraordinarias para mejorar la salud pública y reducir los costes del sistema sanitario. Sin una estrategia nacional, la medicina de precisión, que se implantará en cualquier caso, lo podría hacer sin la adecuada planificación que permita garantizar la calidad técnica, la equidad de los ciudadanos en el acceso a las mejores prácticas, vulnerando los derechos de pacientes y profesionales y arriesgando la solvencia del sistema de salud.

## Declaración de autoría

Todos los autores han contribuido por igual en la concepción y preparación de este manuscrito.

## Financiación

Sin financiación.

## Conflicto de intereses

La Dra. Pilar Garrido es miembro de comités asesores de Roche, Pfizer, Abbvie, Astra Zeneca, Novartis, Guardant, BMS, Boehringer, y MSD; ha recibido honorarios por ponencias de BMS, Boehringer, y Pfizer. Los autores restantes declaran no tener ningún conflicto de intereses pertinente a este artículo.

<http://presse.inserm.fr/wp-content/uploads/2016/06/Plan-France-me%CC%81decine-ge%CC%81nomique-2025.pdf>

5. The White House. Fact Sheet: President Obama's Precision Medicine Initiative. Lister Hill National Centre for Biomedical Communications. U.S. National Library of Medicine. National Institutes of Health. Dept of Health & Human Services. 30 May, 2017. [Citado 5/8/2017]. Disponible en: <https://obamawhitehouse.archives.gov/the-press-office/2015/01/30/fact-sheet-president-obama-s-precision-medicine-initiative>
6. Propuesta de Recomendaciones para una Estrategia Estatal de Medicina Personalizada de Precisión. Fundación Instituto Roche. 2017. [Citado 5/8/2017]. Disponible en: [https://www.instituto-roche.es/static/pdfs/Propuesta\\_de\\_Recomendaciones\\_MPP.pdf](https://www.instituto-roche.es/static/pdfs/Propuesta_de_Recomendaciones_MPP.pdf)

**How to cite this article:**

- Garrido P, Aldaz A, Calleja MA, de Álava E, Lamas MJ, Martín M, et al.
- Proposal for the Creation of a National Strategy for Precision Medicine in Cancer: a position statement of SEOM, SEAP and SEFH.
- Farm Hosp. 2017;41(6):688-691.



**SPECIAL ARTICLE**

Bilingual edition english/spanish

**Proposal for the Creation of a National Strategy for Precision Medicine in Cancer: a position statement of SEOM, SEAP and SEFH**

**Propuesta para la creación de una Estrategia Nacional sobre Medicina de Precisión en Cáncer: posicionamiento de la SEOM, SEAP y SEFH**

Pilar Garrido<sup>1</sup>, Azucena Aldaz<sup>2</sup>, Miguel Ángel Calleja<sup>3</sup>, Enrique de Álava<sup>4,5</sup>, María Jesús Lamas<sup>6</sup>, Miguel Martín<sup>7,5</sup>, Xavier Mafías-Guiu<sup>8,5</sup>, José Palacios<sup>9,5</sup>, Ruth Vera<sup>10</sup>

<sup>1</sup>Medical Oncology, Ramón y Cajal University Hospital, IRYCIS, University of Alcalá, Madrid. <sup>2</sup>Pharmacy, Clínica Universidad de Navarra, Working Group PKGen from the SEFH, Pamplona. <sup>3</sup>Pharmacy, Virgen de Macarena University Hospital, Sevilla. <sup>4</sup>Pathology, Virgen del Rocío University Hospital, Institute of Biomedicine of Seville (IBIS)/CSIC/University of Sevilla, Sevilla. <sup>5</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red de Oncología, CIBERONCISCIII. <sup>6</sup>Pharmacy, Complejo Hospitalario Universitario de Santiago, Santiago de Compostela. <sup>7</sup>Medical Oncology, Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón, Universidad Complutense, Madrid. <sup>8</sup>Pathology and Molecular Genetics, Hospital Universitari de Bellvitge, IDIBELL, Hospital Universitari Arnau de Vilanova, University of Lleida, IRBLLLEIDA, Lleida. <sup>9</sup>Pathology, Ramón y Cajal University Hospital. IRYCIS. University of Alcalá, Madrid. <sup>10</sup>Medical Oncology, Complejo Hospitalario de Navarra, Pamplona. Spain.

**Authors of correspondence**

Miguel Ángel Calleja

Correo electrónico:  
mangel.calleja.sspa@juntadeandalucia.es

José Palacios

Correo electrónico:  
jose.palacios@salud.madrid.org

Ruth Vera

Correo electrónico:  
jmartin@mustbesevilla.org

• Recibido el 24 de agosto de 2017;  
• aceptado el 12 de septiembre de 2017.  
• DOI: 10.7399/fh.10877

**Abstract**

Precision medicine is an emerging approach for disease treatment and prevention that takes into account individual variability in genes, environment, and lifestyle for each person. Precision medicine is transforming clinical and biomedical research, as well as health care itself from a conceptual, as well as a methodological viewpoint, providing extraordinary opportunities to improve public health and lower the costs of the healthcare system. However, the implementation of precision medicine poses ethical-legal, regulatory, organizational and knowledge-related challenges. Without a national strategy, precision medicine, which will be implemented one way or another, could take place without the appropriate planning that can guarantee technical quality, equal access of all citizens to the best practices, violating the rights of patients and professionals and jeopardizing the solvency of the healthcare system. With this paper from the Spanish Societies of Medical Oncology (SEOM), Pathology (SEAP), and Hospital Pharmacy (SEFH) we highlight the need to institute a consensual national strategy for the development of precision medicine in our country, review the national and international context, comment on the opportunities and challenges for implementing precision medicine, and outline the objectives of a national strategy on precision medicine in cancer.

**Resumen**

La medicina de precisión es un enfoque emergente para el tratamiento y prevención de las enfermedades que tiene en cuenta la variabilidad individual en los genes, el medio ambiente y el estilo de vida de cada persona. La medicina de precisión está transformando la investigación clínica y biomédica así como la asistencia sanitaria, tanto desde un punto de vista conceptual como metodológico, ofreciendo oportunidades extraordinarias para mejorar la salud pública y reducir los costes del sistema sanitario. Sin embargo, la implementación de la medicina de precisión supone un reto a nivel ético-legal, regulatorio, organizativo y de conocimiento. Sin una estrategia nacional, la medicina de precisión, que se implantará en cualquier caso, lo podría hacer sin la adecuada planificación que permita garantizar la calidad técnica, la equidad de los ciudadanos en el acceso a las mejores prácticas, vulnerando los derechos de pacientes y profesionales y arriesgando la solvencia del sistema de salud. Con este artículo de las sociedades españolas de Oncología Médica (SEOM), Anatomía Patológica (SEAP) y Farmacia Hospitalaria (SEFH) señalamos la necesidad de establecer una estrategia nacional consensuada para el desarrollo de la medicina de precisión en nuestro país, revisamos el contexto nacional e internacional, comentamos las oportunidades y los retos para la implementación de la medicina de precisión, y delineamos los objetivos de una estrategia nacional sobre medicina de precisión en el cáncer.

**KEYWORDS**

Precision medicine; Oncology; Consensus

**PALABRAS CLAVE**

Medicina de precisión; Oncología; Consenso



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia  
Articles published in this journal are licensed with a  
Creative Commons Attribution 4.0  
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>  
La revista Farmacia no cobra tasas por el envío de trabajos,  
ni tampoco por la publicación de sus artículos.

## Rationale

With this paper from the Spanish Societies of Medical Oncology (SEOM), Pathology (SEAP), and Hospital Pharmacy (SEFH), we propose to highlight the need to institute a consensual national strategy for the development of precision medicine in our country and promote its implementation in the clinical practice with equity and with assurances in terms of quality, efficiency, and legal guarantee, in addition to contributing to the sustainability of the healthcare system.

## Introduction

There is no universal definition for the term "precision medicine", although probably the most widely accepted is the one provided by the US National Institutes of Health (NIH) that defines it as "an emerging approach for disease treatment and prevention that takes into account individual variability in genes, environment, and lifestyle for each person"<sup>1</sup>. Though at times used interchangeably with personalized medicine, the National Research Council prefers the term precision medicine instead because personalized medicine might suggest that the different strategies for treatment and prevention are developed solely for each individual to the extent that "individual" refers to the specific individual and not in terms of belonging to a particular biotype, as is truly the case with precision medicine.

This definition gives rise to two fundamental consequences. On the one hand, it entails a change of paradigm in medicine, in that the approach to disease is founded on the genetic and molecular bases of health and disease in order to estimate risks and inform decisions regarding prevention, diagnosis, and treatment. Illnesses previously considered as a single disease have now been disaggregated into several entities, with different causal mechanisms that call for different strategies. Inversely, diseases that were regarded as disparate must be approached from the same point of view, given that they have molecular mechanisms in common.

The concept of precision medicine necessarily involves modifying the point at which health care commences, understanding that patients' treatment and needs depend more on their particular characteristics than the generic name of the disease. Likewise, knowing which nosological groups a person is predisposed to as an individual will make it possible to develop better prevention strategies. Furthermore, individuals take a more active role in their own health, by understanding their natural predisposition to suffer certain diseases.

Precision medicine has already become a reality in daily clinical practice in certain disciplines such as Oncology; not only is its implementation an ethical mandate and obligation of policy insofar as it represents an indisputable improvement in the treatment of patients and prevention of disease, but it has also been proven to foster the sustainability of the healthcare system in certain cases, by selecting patients with a greater likelihood of response, keeping patients from being exposed to expensive, unnecessary treatments, while minimizing complications derived from therapies with scant or no possibility of response, and enables the most efficient preventive actions to be selected for each individual.

## International and national context and initiatives

By means of several national plans, the United States, United Kingdom, France, Germany, China, and other developed countries such as Finland and Estonia have implemented national strategies endowed with State funding to mobilize and strengthen the Industry and technological development associated with precision medicine, channel the necessary private and public resources to put them into effect, improve infrastructure, and increase the current applications of this kind of medicine.

Internationally, the *International Consortium for Personalised Medicine* (ICPerMed), constitutes the most relevant project in Europe. It comprises the European Commission and more than 30 European and extra-European partners and funding agencies<sup>2</sup>. Its main objective is to stimulate research and the implementation of precision medicine by means of meetings, workshops, conferences, surveys, strategic publications, and joint initiatives. Its origin lies in the preparatory workshops organized by the European Commission, together with several subsequent initiatives, including

the seventh Framework Program and the establishment of EuroBioForum and the consortium of CASyM ([www.casym.eu](http://www.casym.eu)) in 2011<sup>3</sup>.

In France, for example, the *Institut National du Cancer* (INCa) has an institutional framework to incorporate precision medicine into standard health care and the *France Médecine Génomique Plan 2025*, published in 2016 and with a projection until 2025, seeks to equip this country with the means and industrial structure it needs to introduce this new approach into health care and for this discipline to be placed as a driver of economic development in France<sup>4</sup>. Other countries, such as Estonia, Iceland, or the United Kingdom have developed initiatives to create population biobanks that make it possible to establish associations between biomarkers, clinical history, and lifestyle.

In the United States, the *Precision Medicine Initiative*, announced by then President Obama, allocated 216 million dollars in the 2016 fiscal year to fund a shared initiative of the NIH, the *National Cancer Institute* (NCI), the Food and Drug Administration (FDA), and the Office of the National Coordinator for Health Information Technology (ONC). The most distinctive aspect of this project is the creation of a database in which one million volunteers will provide genetic data, biological samples, and clinical information with the aim of predicting risk, understanding how and why common diseases occur and to improve diagnostic and treatment strategies<sup>5</sup>.

To date, a general strategy on precision medicine has not been developed at state level in Spain. Different National Strategies compile recommendations for the development of precision medicine (for instance, the National Healthcare System's Strategies in Cancer and Rare Diseases). Additionally, there are national initiatives, such as the one put forth by the National Institute of Health Carlos III (call for projects in the field of precision medicine, participation in the Network for Excellency for Research and Innovation on Exosomes [REDIEX] or ELIXIR [a European inter-governmental organization for lifescience resources], etc.); together with local projects, such as the Comprehensive Plan for Genomic Medicine in Catalonia, the Medical Genome Project in Andalusia, the Future Clinic project in the Valencian Region, or the MEDEA project in Extremadura<sup>6</sup>.

## Opportunities

Precision medicine is a reality in practical clinical health care and has begun to shift the paradigms in medicine and even change how diseases are classified. In general, precision medicine enhances effectiveness and efficiency, since it makes it possible for the most appropriate strategies to be used for each patient on the basis of the molecular mechanism underlying the illness and the individual's genetic variability. Furthermore, it fosters the application of the most suitable therapeutic scheme for patients, given that it factors in the genetic variability determining drug metabolism and pharmacodynamics, together with the environmental factors that also play out in their disposition. Thus, it prevents exposing patients to drugs that are not useful for them, decreasing the possibilities of adverse events related to drugs with no possibility of response, as well as the secondary complications derived from treating patients with ineffective drugs and the loss of opportunity that this entails.

From an economic perspective, precision medicine is regarded as an opportunity to develop an industrial sector of high strategic, healthcare, scientific, and economic value. The incorporation of our country at an early stage would provide us with the chance to be technologically independent in a sector that is more and more necessary, and would also enable us to export knowledge and technology in a new industrial sector. All this represents an unprecedented economic opportunity in our country, that would call for a hefty investment and mobilization of all parties involved in order to achieve innovative technological solutions (that include the fields of industry and information technology) and a new form of economic development that enables the device to be sustained beyond its start-up and to respond to several technological challenges, in particular to the development of the necessary information technology capacities. Precision medicine is subject to international competition and our country should not remain on the sidelines.

Finally, precision medicine is proposed as a tool to contribute to rationalizing healthcare expenditure and to the sustainability of the healthcare system; generating the data needed to generalize initiatives that demonstrate cost-effectiveness.

## Challenges

### Ethical-legal and regulatory challenges

With the development of precision medicine, citizens and healthcare systems confront new challenges, such as that of maintaining the balance between risks and benefits, bearing in mind the unprecedented ethical, economic, social, and legal implications, in particular with respect to data protection.

The identification of biomarkers and massive sequencing techniques are based on the collection and analysis of a tremendous amount of information ("big data"). In this context, it is imperative that the confidentiality of sensitive personal data be guaranteed, especially in multicenter, multinational projects that call for the shared use of data, but also within the context of biobanks (despite the fact that donors are generally anonymous, some biobanks require that donors can be identified).

On the other hand, if samples are used for subsequent research, doubts may arise as to who actually holds the property rights over the samples, the validity of the consent that was given, or about the right to the information (or to non-information). This occurs to the degree to which genetic testing makes it possible to identify or confirm the mutations responsible for a disease that will probably develop in the future or to identify a predisposition to developing it, when there are as yet no preventive techniques or effective treatments available for many of those genetic diseases. Clear regulations are therefore fundamental with the aim of guaranteeing that the principle of universal and equal access to healthcare be guaranteed. Furthermore, it is paramount that the risk of citizens being excluded on the basis of their genetic data and their predisposition to suffer certain diseases be approached both legally and ethically.

The ethical dimension is an integral part of the implementation of an initiative of this nature. We must be able to respond to the ethical and legal issues that arise from the consent provided by citizens for the use of their health data and to the complications derived from data anonymization, the management of secondary discoveries and of untoward incidents.

### Organizational and knowledge-related challenges

From a purely instrumental point of view, information technology systems must be put into place to enable the management and sharing of the vast amount of data generated by means of new generation sequencing techniques (Big Data and Information and Communications Technologies [ITC] solutions). The transformation to precision medicine calls for new professional roles that are as yet not included in healthcare systems, thus requiring the involvement of professionals in the field of bioinformatics and other professionals that currently participate under the umbrella of research.

Moreover, clinical information and data from complementary testing are currently safeguarded by the healthcare profession and/or by the institution that performed the specific determinations; however, this model is not suitable for managing data coming from the next generation of sequencing and that could have future medical applications for individuals or for their descendants.

From a scientific perspective, precision medicine calls for an even greater understanding of the molecular bases of disease and of the interaction between genes and the environment.

Furthermore, studies must be initiated to evaluate the implementation of healthcare applications, which requires substantial investment and a multidisciplinary approach.

Likewise, genetic, pharmacogenetic, and "omic" sciences must be bolstered at the undergraduate and postgraduate levels of training; promoting the continuous education offer involving the leading scientific societies and establishing the accreditation of reference centers. Pharmacogenomics is one part of precision medicine, but it must be complemented with pharmacology in order for this new discipline to be created.

Even more important are the challenges associated with the paucity of knowledge the general population has regarding precision medicine. The acceptance of treatment or prevention recommendations can be difficult, especially bearing in mind that they deal with complex concepts and that the dissemination of mistaken ideas about a kind of genetic determinism without factoring in the modulating effect of lifestyle and environment, could lead to a feeling of defeatism and helplessness or, in contrast, could lead to society's becoming "medicalized", and instigate the performance of un-

necessary or dangerous testing, as well as to potentially mistaken decisions about reproduction.

In this regard, the creation of a national platform is decisive within the overall project for the incorporation of precision medicine that can analyze and control the translation of scientific findings to clinical practice.

Finally, we must be mindful of the fact that in this context, every new drug or technique can be developed for a relatively small proportion of patients, making it necessary for there to be other models to facilitate access to the market from a regulatory perspective.

### Objectives of a National Strategy on Precision Medicine

Taking into account the benefits, as well as the challenges derived from this area of medicine, we set forth the following objectives of the different areas as being a priority:

#### *Healthcare and quality objectives:*

- To raise awareness among the population and decision-makers about the importance of precision medicine in current medical and healthcare practice and its projections for the future.
- To incorporate precision medicine into the Strategic Plans already in force and to prioritize it in national health and research strategies, giving it the importance that scientific evidence confers upon it in each case uniformly throughout the territory.
- To facilitate access to precision medicine to all cancer patients, individuals with rare and common diseases that are susceptible to it by creating sequencing platforms that are capable of covering the whole country.
- To guarantee that the techniques used are accurate and reliable, assuring the use of the best scientific evidence available in basic and translational research.
- To facilitate the generation of information about health outcomes.
- To develop the national legal framework to make the regulation from the European Parliament and the European Council regarding personal data protection and the free circulation data feasible as well as to develop those aspects left to national legislation.

#### *Area of knowledge:*

- To accelerate the design and execution of genetics-based studies, exploring basic aspects of tumor biology and setting up a network of knowledge about oncology that generates data and enables it to be shared to stimulate information technology and scientific discoveries and to inform clinical decisions.
- From a regulatory perspective, to promote the performance of academic studies on response prediction by means of biomarkers in those areas not covered by industry.
- To foster the availability of comprehensive databases that are validated and accessible and that include genomic, biomedical, clinical, and lifestyle information. To stimulate networking through corporate structures, enhancing the shared use and access to data regarding subpopulations, generated both within the framework of clinical trials, as well as in real life.
- To organize technology that will make it possible to analyze starting up a national center that enables the genetic data generated to be processed and used and to offer services for current applications.
- To develop training for healthcare professionals in the application of precision medicine in healthcare practice.
- To promote studies that analyze how pharmacogenomics and pharmacokinetics relate to one another and how they relate to measures of health outcomes.
- To stimulate university-level training in this new branch of knowledge and to develop the new competences and technology needed to respond to the challenge of using and interpreting data on a large scale.
- To guarantee training of regulatory agents with the aim of maintaining the necessary regulatory structure that can guarantee innovation and make it possible to protect public health.
- To promote citizens' knowledge about health and disease by encouraging the participation of volunteers.

*Efficiency and sustainability:*

- To put our country among the nations having the capacity to develop and apply precision medicine and, therefore, to export knowledge and technology.
- To develop the necessary regulatory frameworks to guarantee a system to evaluate new drugs, biomarkers, and efficient diagnostic methods.
- To foster a long-term economic model, capable of integrating and developing the industrial fabric needed to sustain the incorporation of precision medicine into health on a large scale.
- To create an observatory that can monitor the evolution of this field of medicine in its medical, technological, ethical, and regulatory dimensions.
- To prepare the legal regulations and code of ethics that make it possible to respond to the ethical and legal demands associated with the collection, conservation, and treatment of clinical and genomic data.

**Conclusion**

Precision medicine is transforming clinical and biomedical research, as well as health care itself from a conceptual, as well as a methodological

**Bibliography**

1. National Institute of Health. What is precision medicine? [Accessed 5/8/2017]. Available: <https://ghr.nlm.nih.gov/primer/precisionmedicine/definition>
2. ICPeMed International Consortium. Action Plan. Actionable Research and Support Activities Identified by the International Consortium for Personalised Medicine. March 2017. [Accessed 5/8/2017]. Available: [http://www.icpermed.eu/media/content/ICPerMed\\_Actionplan\\_2017\\_web.pdf](http://www.icpermed.eu/media/content/ICPerMed_Actionplan_2017_web.pdf)
3. Comisión Europea. Horizon 2020 en breve. El Programa Marco de Investigación e Innovación de la Unión Europea. Lux Oficina de Publicaciones de la Unión Europea, 2014 Ddo: 10.2777/80075. [Accessed 5/8/2017]. Available: [http://ec.europa.eu/programmes/horizon2020/sites/horizon2020/files/H2020\\_ES\\_KI0213413ESN.pdf](http://ec.europa.eu/programmes/horizon2020/sites/horizon2020/files/H2020_ES_KI0213413ESN.pdf)
4. Aviesan, Alliance Nationale pour les Sciences de la Vie et de la Santé. France Médecine Génomique 2025. [Accessed 5/8/2017]. Available:

viewpoint, providing extraordinary opportunities to improve public health and lower the costs of the healthcare system. Without a national strategy, precision medicine, which will be implemented one way or another, could take place without the appropriate planning that can guarantee technical quality, equal access of all citizens to the best practices, violating the rights of patients and professionals and jeopardizing the solvency of the healthcare system.

**Authorship**

All authors have contributed equally to this manuscript.

**Funding**

This project has not received any funding.

**Conflict of interest**

Dr. P. Garrido is advisory board member for Roche, Pfizer, Abbvie, Astra Zeneca, Novartis, Guardant, BMS, Boehringer, and MSD; has received speaker honorarium from Roche, BMS, Boehringer, Pfizer. The remaining authors declare that they have no conflict of interest.

<http://presse.inserm.fr/wp-content/uploads/2016/06/Plan-France-me%CC%81decine-ge%CC%81nomique-2025.pdf>

5. The White House. Fact Sheet: President Obama's Precision Medicine Initiative. Lister Hill National Centre for Biomedical Communications. U.S. National Library of Medicine. National Institutes of Health. Dept of Health & Human Services. 30 May, 2017. [Accessed 5/8/2017]. Available: <https://obamawhitehouse.archives.gov/the-press-office/2015/01/30/fact-sheet-president-obama-s-precision-medicine-initiative>
6. Propuesta de Recomendaciones para una Estrategia Estatal de Medicina Personalizada de Precisión. Fundación Instituto Roche. 2017. [Accessed 5/8/2017]. Available: [https://www.institutoroche.es/static/pdfs/Propuesta\\_de\\_Recomendaciones\\_MPP.pdf](https://www.institutoroche.es/static/pdfs/Propuesta_de_Recomendaciones_MPP.pdf)

**Cómo citar este artículo/How to cite this article:**

: Aparicio-Rubio C, Hernández-Lorente E, Escoin-Pérez C.  
 : Coriocarcinoma: a propósito de un caso. Farm Hosp. 2017;41(6):692-693.



CASO CLÍNICO

**Coriocarcinoma:  
a propósito de un caso**

**Choriocarcinoma: a case report**

Celia Aparicio-Rubio<sup>1</sup>, Eva Hernández-Lorente<sup>1</sup>, Corina Escoin-Pérez<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Farmacia Hospitalaria, Hospital Universitario La Ribera, Alzira. España. <sup>2</sup>Servicio de Oncología Médica, Hospital Universitario La Ribera, Alzira. España.

**Autor para correspondencia**

Celia Aparicio Rubio  
 Servicio de Farmacia, Hospital Universitario de la Ribera.  
 Ctra. Corbera Km 1. CP 46600. Alzira. España

Correo electrónico:  
 ceaparcio@hospital-ribera.com

Recibido el 19 de junio de 2017;  
 aceptado el 5 de septiembre de 2017.  
 DOI: 10.7399/fh.10831

**Introducción**

La enfermedad trofoblástica gestacional (ETG) incluye un espectro de entidades patológicas premalignas como molas hidatiformes hasta neoplásicas (NTG), como la mola invasiva, el coriocarcinoma (CC) y el tumor trofoblástico placentario o epitelioides. El CC puede precederse o no de un embarazo molar y su diagnóstico puede darse años después de una gestación a raíz del sangrado de alguna lesión<sup>1</sup>. Es importante recalcar el significado que tiene la concentración sérica (CS) de gonadotropina coriónica humana (hCG) como base del diagnóstico, constituyendo un marcador predictivo de respuesta al tratamiento y de monitorización del seguimiento clínico<sup>2</sup>.

El CC es una neoplasia maligna originada por el trofoblasto gestacional, de gran agresividad cuando no se trata a tiempo<sup>3</sup>. De todas las ETG, es el tipo histológico más agresivo, con gran capacidad para metastatizar, principalmente en pulmón (50%) y vagina (30-40%), pero también en cerebro, hígado y riñones<sup>2</sup>. La incidencia de CC en Europa y Norteamérica se estima en 3/100.000 gestaciones. En Asia este valor aumenta hasta 5-200/100.000 embarazos, debido a la utilización de diferentes clasificaciones histológicas, la dieta o los condicionantes genéticos<sup>4</sup>. Antiguamente presentaba una tasa de mortalidad de casi el 100% cuando se presentaban metástasis. Actualmente tienen una tasa de curación superior al 90%, incluso en presencia de enfermedad metastásica generalizada<sup>5</sup>.

La Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO)<sup>6</sup> y la Organización Mundial de la Salud (OMS) clasifican en 4 estadios las NTG, desde el punto de vista clínico, y establece un sistema de puntuación (ver Tabla 1) para determinar el riesgo de fracaso del tratamiento sistémico basado en monoterapias, como el metotrexato o la actinomicina D

(dactinomicina). Cuando se trata de una enfermedad de alto riesgo, estadio IV o estadio II-III con puntuación igual o superior a 7, el tratamiento se basa en esquemas de poliquimioterapia<sup>7</sup>. El esquema EMA-CO (etopósido 100 mg/m<sup>2</sup> días 1 y 2, metotrexato 300 mg/m<sup>2</sup> día 1, dactinomicina 500 mcg/m<sup>2</sup> días 1 y 2, ciclofosfamida 600 mg/m<sup>2</sup> día 8 y vincristina 1 mg/m<sup>2</sup> -dosis máxima 2 mg- día 8), puede ofrecer tasas de curación entre el 54-90%. El tratamiento debe continuarse hasta que la CS de  $\beta$ -hCG sea indetectable y durante 3 semanas consecutivas y, finalmente, administrar al menos 3 ciclos más como consolidación<sup>8</sup>.

A continuación presentamos el caso de una mujer de 51 años con metrorragia y metástasis pulmonares sugestivo de CC que fue tratada en nuestro centro.

**Descripción del caso**

Mujer de 51 años, G3P2A1 (gestaciones 3, partos 2, abortos 1), sin antecedentes de interés salvo hipotiroidismo en tratamiento. Consultó por metrorragia de 3 meses de evolución y febrícula. La exploración ecográfica evidenció un útero globuloso con cavidad ocupada con áreas con negativas sugestivas de CC; la CS de  $\beta$ -hCG fue de 393.906 mUI/ml (0-4 mUI/ml); la paciente ingresó en el Servicio de Ginecología. El día 2 del ingreso se realizó una tomografía computarizada (TC) toraco abdominal-pélvica que reveló neoplasia endometrial localmente confinada al útero con metástasis pulmonares, clasificándose como estadio III. La resonancia magnética nuclear (RMN) cerebral fue normal. El día 3 se realizó una histerectomía total con doble anexectomía. Tras la intervención quirúrgica (IQ) la CS de  $\beta$ -hCG descendió a 25.205 mUI/ml y la anatomía patológica reveló un CC de 7x4 cm, con un espesor infiltrante de 2 cm. Obtuvo una puntuación

**PALABRAS CLAVE**

Coriocarcinoma; Enfermedad trofoblástica gestacional; Gonadotropina coriónica humana, subunidad beta; Neoplasia ginecológica; Quimioterapia

**KEYWORDS**

Choriocarcinoma; Gestational Trophoblastic Disease; Human Chorionic Gonadotropin, beta subunit; Gynecologic Neoplasm; Chemotherapy



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia  
 Articles published in this journal are licensed with a  
 Creative Commons Attribution 4.0  
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>  
 La revista Farmacia no cobra tasas por el envío de trabajos,  
 ni tampoco por la publicación de sus artículos.

**Tabla 1.** Sistema de puntuación pronóstica (FIGO)<sup>4</sup>

Factor de riesgo	Puntuación			
	0	1	2	4
Edad (años)	<40	≥40	-	-
Embarazo precedente	Mola hidatiforme	Aborto	Embarazo a término	-
Concentración de hCG antes del tratamiento (mUI/ml)	<1.000	1.000-10.000	10.000-100.000	>100.000
Intervalo desde el último embarazo	<4 meses	4-6 meses	7-12 meses	>12 meses
Mayor tamaño del tumor incluyendo el útero	-	3-5 cm	≥5 cm	-
Localización de las metástasis	Pulmón	Bazo, riñón	Gastrointestinal	Cerebro, hígado
Número de metástasis	-	1-4	5-8	>8
Quimioterapia previa fallida	-	-	Monoterapia	≥2 fármacos

de alto riesgo -17 puntos- según FIGO [edad superior a 40 años (1), antecedentes de embarazo a término (2), tamaño del tumor superior a 5 cm (2), intervalo embarazo-quimioterapia mayor a 12 meses (4), número de metástasis pulmonares superior a 8 (4) y CS de  $\beta$ -hCG superior a 100.000 mUI/ml (4)] que unido a la histología, indicó tratamiento con poliquimioterapia. El día 8 la paciente recibió el alta hospitalaria y se derivó al Servicio de Oncología Médica. Al mes del alta, la paciente inició el esquema EMA-CO, con intención curativa, cada 21 días por 5 ciclos, junto con factores estimuladores de colonias granulocíticas como profilaxis primaria de neutropenia febril. Tras el primer ciclo de quimioterapia la CS de  $\beta$ -hCG disminuyó a 7.879 mUI/ml y tras el segundo ciclo ya estaba por debajo de 2 mUI/ml (0-4 mUI/ml). A los 3 meses del inicio de la quimioterapia se realizó una TC que mostró una gran disminución de los nódulos pulmonares. Tras completar los 5 ciclos de tratamiento quimioterápico, la CS de  $\beta$ -hCG fue indetectable y la TC toraco-abdominal-pélvica mostró una respuesta completa. La determinación mensual de la CS  $\beta$ -hCG sigue siendo indetectable y la TC a los 3 meses de haber finalizado el tratamiento no evidencia recaída de la enfermedad.

## Discusión

El diagnóstico de la ETG se realiza principalmente por el análisis conjunto de los síntomas y pruebas diagnósticas como ecografía y la determi-

nación de la CS de  $\beta$ -hCG. El caso descrito se clasificó como estadio III en base a la presencia de metástasis pulmonares, una CS de  $\beta$ -hCG superior a 100.000 mUI/ml en el momento del diagnóstico, al tamaño tumoral superior a 5 cm y al embarazo anterior a término hacía más de 12 meses y se obtuvo una puntuación de alto riesgo según FIGO, por lo que el tratamiento de elección fue IQ y administración del esquema quimioterápico EMA-CO, tal y como se describe en la literatura y en las Guías de Práctica Clínica. La paciente respondió de forma completa, ya que después de la IQ la CS de  $\beta$ -hCG descendió y tras el segundo ciclo de quimioterapia los valores se normalizaron. Al completar los 5 ciclos de tratamiento la CS de  $\beta$ -hCG fue indetectable, coincidiendo este resultado con el descrito en la literatura<sup>9</sup>. El hallazgo de una CS de  $\beta$ -hCG elevada de forma franca en una paciente con metástasis compatibles con la enfermedad, es patognomónico de enfermedad trofoblástica maligna metastásica (ETMM). A diferencia de otros tumores en los que las metástasis implican una probabilidad de curación muy baja o nula, la ETMM tiene muchas posibilidades de curación, como se demuestra en nuestra paciente.

Con todo ello se quiere recalcar que la determinación de la CS de  $\beta$ -hCG es básica, ya que constituye un marcador tumoral sensible que se correlaciona bien con la progresión y persistencia de la enfermedad<sup>10</sup>. También destacar la intención curativa de la quimioterapia aún en el contexto de una enfermedad avanzada.

## Bibliografía

- Seckl MJ, Sebire NJ, Fisher RA, Golfier F, Massuger L, Sessa C; ESMO Guidelines Working Group. Gestational trophoblastic disease: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2013;24(Supl 6):vi39-50. DOI: 10.1093/annonc/mdi345
- Seckl MJ, Sebire NJ, Berkowitz RS. Gestational trophoblastic disease. *Lancet.* 2010;376(9742):717-29. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60280-2
- Soria CD, Lazos OM, Ventura MV. Coriocarcinoma gestacional. *Rev Med Hosp Gen Mex.* 2006;69(3):138-43.
- Agustín A, Savirón R, Lerma D, Herrero A, Campillos JM. Casos Clínicos Coriocarcinoma postgestacional. *Rev Chil Obstet Ginecol.* 2015;80(5):405-11 DOI: 10.4067/S071775262015000500009
- Lurain JR. Gestational trophoblastic disease I: epidemiology, pathology, clinical presentation and diagnosis of gestational trophoblastic disease, and management of hydatidiform mole. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;203(6):531-9. DOI: 10.1016/j.ajog.2010.06.073
- FIGO Oncology Committee. FIGO staging for gestational trophoblastic neoplasia 2000. *Int J Gynecol Obstet.* 2002;77(3):285-7.
- Berkowitz RS, Goldstein DP. Current management of gestational trophoblastic diseases. *Gynecol Oncol.* 2009;112(3):654-62. DOI: 10.1016/j.ygyno.2008.09.005
- Kim SJ, Bae SN, Kim JH, Kim CT, Han KT, Lee JM, et al. Effects of multiagent chemotherapy and independent risk factors in the treatment of high-risk GTT-25 years experiences of KRI-TRD. *Int J Gynecol Obstet.* 1998;60(1):S85-96.
- Escudero Turpin MA, Padilla Vinuesa C, Carmona Sánchez E, Carretero Lucena P, García García MJ, Merino Torres J. Coriocarcinoma asociado a embarazo ectópico. *Prog Obstet Ginecol.* 2007;(8):502-7. DOI: 10.1016/S0304-5013(07)73220-X
- Ezpeleta JM, López Cousillas A. Enfermedad trofoblástica gestacional. Aspectos clínicos y morfológicos. *Rev Esp Patol.* 2002;35(2):187-200.



**Cómo citar este artículo/How to cite this article:**

· Fernández-Ferreiro A, Al Kassam-Martínez M. Bleomicina, cuando los  
· miligramos no hacen referencia al peso. Farm Hosp. 2017;41(6):694-695.



CARTAS AL DIRECTOR

## Bleomicina, cuando los miligramos no hacen referencia al peso

### Bleomycin, when miligrams do not refer to weight

Álvaro Fernández-Ferreiro<sup>1</sup>, Miguel Al Kassam-Martínez<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Farmacia de At. Primaria Área Sanitaria II, Hospital Carmen y Severo Ochoa, Cangas del Narcea. <sup>2</sup>Servicio de Farmacia Hospitalaria, Hospital Carmen y Severo Ochoa, Cangas del Narcea. España.

**Autor para correspondencia**

Álvaro Fernández-Ferreiro  
Farmacia At. Primaria, Área Sanitaria II,  
Hospital Carmen y Severo Ochoa  
Sierra, 11 - 33800 Cangas del Narcea, Asturias

Correo electrónico:  
farmacia.gap2@sespa.es

· Recibido el 30 de junio de 2017;  
· aceptado el 30 de agosto de 2017.

· DOI: 10.7399/fh.10847

Recientemente, revisando el esquema terapéutico ABVD, detectamos discrepancias entre algunas guías de manejo de citostáticos y formularios de diferentes hospitales en cuanto a la cantidad de bleomicina que contiene un vial.

La única presentación de bleomicina disponible actualmente en España es "BLEOMICINA MYLAN 15.000 UI (Ph.Eur.) = 15 U (USP) polvo y disolvente para solución inyectable" (CN:672703). En la ficha técnica del medicamento se indica que:

- Un vial de 10 ml contiene 15.000 UI (Ph. Eur.) = 15 U (USP) de bleomicina (como sulfato de bleomicina).
- 1 U (USP) es equivalente a 1.000 UI (Ph.Eur.).
- 1 mg de polvo seco es equivalente a 1.500 UI de bleomicina.
- 1 ml de la solución reconstituida contiene 1.500 UI de bleomicina.

Sin embargo, no es difícil encontrar bibliografía en la que se especifica que el vial de 15.000 UI contiene 15 mg de bleomicina<sup>1,2</sup>.

Tras realizar una consulta al laboratorio Mylan, este confirma que, tal como figura en la ficha técnica, el contenido de los viales es de 10 mg de bleomicina, que equivalen a 15.000 UI (Ph.Eur.) o 15 U (USP). Ante las dudas que nos generó esta situación decidimos realizar una búsqueda más exhaustiva.

Por un lado, en la monografía del *Martindale* podemos leer: "La *Farmacopea europea* especifica una potencia de no menos de 1.500 unidades internacionales (UI) por mg, calculadas respecto a la sustancia desecada. Estas unidades difieren de las utilizadas por la *farmacopea americana*

(USP). El sulfato de bleomicina (USP25) contiene 1,5 a 2 unidades de bleomicina en cada mg. En algunos países, las dosis se describían antiguamente en términos de mg-potencia, en cuyo caso 1 mg-potencia correspondía a 1 unidad. En la preparación original, 1 mg-potencia era equivalente a 1 mg-peso, pero las mejoras en la purificación del producto llevaron a una situación en la que las ampollas en cuya etiqueta se indicaba que contenían 15 mg (es decir, 15 unidades) contenían muchos menos mg-peso de bleomicina"<sup>3</sup>.

La primera especialidad de bleomicina en España data, según *Nomenclator Digitalis*, de 1971 (CN:719542; Lab. Almirall). En la Orden de 6 de abril de 1993, por la que se desarrolla el Real Decreto 83/1993, de 22 de enero, que regula la selección de los medicamentos a efectos de su financiación por el Sistema Nacional de Salud, se recoge esa especialidad como "BLEOMICINA ALMIRALL 15 MG 1 INYECTABLE".

En el año 2004 esa especialidad se da de baja y la sustituye "BLEOMICINA MERCK 15UI (15000UI) 1 VIAL" (CN:754564), en la que el contenido ya se expresa en UI. Es posible que ese cambio de nomenclatura viniese motivado por las razones que se exponen en *Martindale*.

Según lo expuesto, cada vial de bleomicina Mylan contendría 15.000 UI = 15U = 10 mg-peso = 15 mg-potencia. Sin embargo, a diferencia de otras especialidades y bases de datos extranjeras, la ficha técnica no menciona la existencia de la unidad de medida mg-potencia. Además, algunas guías muy utilizadas por los hematólogos, como la de "Pautas de quimioterapia en hemopatías malignas" de la Fundación Espa-



ñola de Hematología y Hemoterapia (FEHH), aún dosifican la bleomicina en mg/m<sup>2</sup>, refiriéndose a mg-potencia pero sin especificarlo<sup>4</sup>.

Es evidente que esta situación de "indefinición" puede ser una importante fuente de error y dar lugar a dosificaciones incorrectas ya que la prescripción según protocolo en mg-potencia y la elaboración según ficha técnica en mg-peso llevarían a una sobredosis potencialmente peligrosa. Creemos que para una mayor seguridad sería conveniente, por un lado,

que la ficha técnica del producto incluya la equivalencia mg-peso/mg-potencia, y por otro, que la dosificación de bleomicina se realice siempre en UI.

## Conflicto de intereses

Sin conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. Gamundi Planas, MC. Medicamentos citostáticos. 4ª Edición. Sociedad Española de Farmacéuticos de Hospitales. 2006. [Consultado 27/06/2017] ISBN: 84-688-3651-6 Disponible en: <https://www.sefh.es/libro/VVyth/pdf/libro.pdf>
2. Fonts Serra N, Mullera Martí M, Cardenete Ornaque J, Cardona Pera D, Mangues Bafalluy MA. Guía de Estabilidad y Condiciones de Administración de Citostáticos, Anticuerpos Monoclonales y otros medicamentos: Guía de utilización 2015. 1ª Ed. Madrid: EDIMSA-Editores médicos; 2015. ISBN-13: 978-84-7714-410-6.
3. Sweetman SC. Martindale. Guía completa de consulta farmacoterapéutica. 2ª Ed. Barcelona: Pharma Editores; 2006. ISBN: 0-85369-550-4.
4. Batlle Massana M, Besses Raebel C, Rodríguez i Fernández IJ, Urbano-Ispizúa A. Pautas de quimioterapia en hemopatías malignas. FEHH/PETHEMA. 6ª Ed. Madrid: Grupo Acción Médica; 2013. ISBN: 978-84-944082-2-9.

**Cómo citar este artículo/How to cite this article:**

· Alegre-del Rey EJ, Fénix-Caballero S, Díaz-Navarro J. Controversias sobre el mecanismo del levonorgestrel postcoital: pruebas a partir de la disminución de embarazos. Farm Hosp. 2017;41(6):696-697.



**CARTAS AL DIRECTOR**

Artículo bilingüe inglés/español

**Controversias sobre el mecanismo del levonorgestrel postcoital: pruebas a partir de la disminución de embarazos**

Controversies about the mechanism of postcoital levonorgestrel: evidences according to the decrease of pregnancies

Emilio J. Alegre-del Rey, Silvia Fénix-Caballero, Jorge Díaz-Navarro

Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Puerto Real, Puerto Real, Cádiz. España.

**Autor para correspondencia**

Emilio J. Alegre-del Rey  
Servicio de Farmacia, Hospital Universitario  
Puerto Real  
Carretera de Andalucía, Km 665  
11510-Puerto Real, Cádiz. España

Correo electrónico:  
emilioj.alegre.sspa@juntadeandalucia.es

· Recibido el 4 de mayo de 2017;  
· aceptado el 23 de septiembre de 2017.

· DOI: 10.7399/fh.10811

**Sra. Directora:**

Existe controversia, con claro trasfondo ético, sobre si la píldora del día siguiente con levonorgestrel ejerce parte de su acción de forma posterior a la fecundación. Está claro su mecanismo anovulatorio; se discute si, cuando falla y se produce la fecundación, podría hacer que el embrión no llegase a implantarse, algo que evidentemente es mucho más difícil de demostrar *in vivo* que el efecto anovulatorio. Se han cuantificado los mecanismos prefecundación, específicamente el anovulatorio, pues la interferencia con la función de los espermatozoides resulta dudosa y cuantitativamente poco relevante cuando la ovulación es inminente, que es cuando puede fallar su inhibición. Dichos mecanismos parecen claramente insuficientes para explicar el efecto de la píldora<sup>1</sup>. Subsiste en algunos autores, sin embargo, la objeción de que la reducción de embarazos con levonorgestrel postcoital (LP) fue sobreestimada en un principio, y si fuera menor, los efectos prefecundación sí podrían explicarla<sup>2</sup>.

Para comprobarlo, es necesario cuantificar esto de forma precisa. En 2007, se estimó la reducción de embarazos atribuible al mecanismo anovu-

latorio de LP, con un modelo de probabilidades basado en observaciones clínicas<sup>3</sup>. Dicha reducción no superaría el 32% cuando se toma con 24 h de retraso. Aun asumiendo un irreal efecto anovulatorio del 100% hasta el último momento antes del pico de LH que marca la ovulación, la reducción de embarazos no sería superior al 60% con un retraso de 24 h en la administración<sup>1,3</sup>. A menos que la reducción de la tasa de embarazos fuera mucho más baja de lo estimado, LP presentaría actividad post-fecundación.

La duda surge porque los datos iniciales que atribuían a LP una reducción elevada de la tasa de embarazos, comparaban los embarazos en mujeres tratadas con los esperables, los cuales estaban obtenidos de cohortes históricas de parejas que buscaban el embarazo, comparador inadecuado que podría conducir a sobreestimar el efecto<sup>2</sup>. Sin embargo, en 2011, se publicó un análisis combinado de cuatro estudios de LP con 6.794 mujeres<sup>4</sup>; este aportó un dato que podría servir mejor como control: un grupo de mujeres que, en la misma situación, habían tomado LP cinco días tras la relación. Su tasa de embarazo no parecía afectada: 5,2% (IC 95% 2,7-8,9%), ligeramente inferior a la obtenida en parejas sin anticon-

**PALABRAS CLAVE**

Levonorgestrel; Anticoncepción de emergencia; Mecanismo de acción.

**KEYWORDS**

Levonorgestrel; Emergency contraception; Mechanism of action.



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia  
Articles published in this journal are licensed with a  
Creative Commons Attribution 4.0  
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>  
La revista Farmacia no cobra tasas por el envío de trabajos,  
ni tampoco por la publicación de sus artículos.

cepción (6-8%). La comparación del número de embarazos observados cuando LP se administra antes, con respecto a los aparecidos en ese grupo que toma LP el quinto día, aportaría la reducción de embarazos obtenida, con una estimación incluso conservadora. Así se confirmó una reducción de la tasa de embarazo con LP de al menos el 82,8% (IC 95% 67,9-90,8). Aplicando el modelo resultó que el mecanismo anovulatorio no explicaría más del 49% de los embarazos que faltan<sup>1</sup>.

Como resultado aparentemente contradictorio, Noé *et al.* observaron una reducción significativa de embarazos cuando LP se toma antes de la ovulación, pero no cuando se toma el día de la ovulación o después, y concluyeron que la LP carecía de actividad postfecundación<sup>5</sup>. Pero la toma antes de la ovulación también podría tener efecto postfecundación si el mecanismo anovulatorio falla; y sobre todo, la falta de reducción estadísticamente significativa de los embarazos en un estudio con muestra reducida (8 embarazos en 45 mujeres) no excluye la posibilidad de dicha reducción (figura 1). La conclusión sobreinterpretó el análisis estadístico.

En consecuencia, las pruebas que cuantifican la disminución de embarazos por levonorgestrel postcoital muestran que ésta no se justifica sólo por mecanismos postfecundación. En la mitad de los casos, la "píldora del día siguiente" presentaría efecto postfecundación, de forma que un embrión ya existente no llegase a implantarse. Quedan por dilucidar los mecanismos farmacodinámicos de dicho efecto.

## Financiación

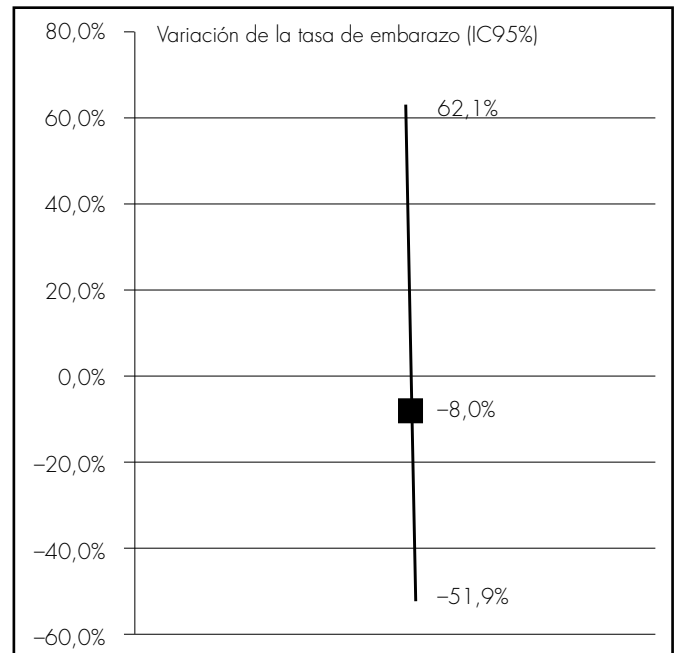
Ninguna

## Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés relacionado con la publicación de este artículo.

## Bibliografía

1. Alegre del Rey EJ, Fénix Caballero S, Díaz Navarro J, Rodríguez Martín E. Post-fertilization effects of postcoital levonorgestrel. *Eur J Clin Pharm.* 2015;17:432-54.
2. García-Calvente MM. Mecanismo de la anticoncepción de urgencia con levonorgestrel - ¿Cuál es la evidencia? *Gac Sanit.* 2017;31(1):69. DOI:10.1016/j.gaceta.2016.07.027
3. Mikolajczyk RT, Stanford JB. Levonorgestrel emergency contraception: a joint analysis of effectiveness and mechanism of action. *Fertil Steril.* 2007;88(3):565-71. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2006.11.178
4. Piaggio G, Kapp N, von Hertzen H. Effect on pregnancy rates of the delay in the administration of levonorgestrel for emergency contraception: a combined analysis of four WHO trials. *Contraception.* 2011;84:35-9. DOI: 10.1016/j.contraception.2010.11.010
5. Noé G, Croxatto HB, Salvatierra AM, Reyes V, Villarroel C, Muñoz C, *et al.* Contraceptive efficacy of emergency contraception with levonorgestrel given before or after ovulation. *Contraception.* 2011;84(5):486-92. DOI: 10.1016/j.contraception.2011.03.006



**Figura 1.** Análisis estadístico de la reducción de embarazos a partir del estudio de Noé *et al.* en fase posovulatoria (8 embarazos sobre 8,7 esperables en 45 mujeres). Obsérvese que los datos no son estadísticamente incompatibles con una reducción importante.

**Cómo citar este artículo/How to cite this article:**

· Rodríguez-Pérez A, Santos-Ramos B, Alfaro-Lara ER.  
· Desprescripción: guiando su definición. Farm Hosp. 2017;41(6):698-699.



CARTAS AL DIRECTOR

**Desprescripción: guiando su definición**

**Deprescribing: guiding its definition**

Aitana Rodríguez-Pérez<sup>1</sup>, Bernardo Santos-Ramos<sup>1</sup>,  
Eva Rocío Alfaro-Lara<sup>2</sup>

<sup>1</sup>UGC Farmacia, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla. <sup>2</sup>Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Sevilla. España.

**Autor para correspondencia**

Aitana Rodríguez Pérez  
Avda. Manuel Siurot s/n. 41013-Sevilla. España

Correo electrónico:  
aitanarp@gmail.com

· Recibido el 4 de julio de 2017;  
· aceptado el 13 de septiembre de 2017.

· DOI: 10.7399/fh.10848

**Sra. Directora:**

Hemos leído atentamente la carta titulada "Desprescripción ¿de qué estamos hablando?", publicada en el último número de la revista y, agradeciendo a los autores la difusión de la controversia existente, quisiéramos comentar nuestra visión<sup>1</sup>. En la carta no se concluye si el concepto de desprescripción debe equipararse al de adecuación o debe ser diferente en base a la cita de los estudios seleccionados por los autores, de los que se desconoce el criterio de selección. Según nuestro criterio son conceptos diferentes, complementarios pero necesarios.

La suspensión de un fármaco considerado inadecuado para un paciente ha existido desde siempre. Sin embargo, ante el creciente problema de la polimedización surge el concepto de desprescripción como: *un proceso de revisión y evaluación del plan terapéutico a largo plazo, que permita suspender, sustituir o modificar la dosis de fármacos, que fueron prescritos adecuadamente, pero que, bajo ciertas condiciones clínicas pueden considerarse innecesarios o con una relación beneficio-riesgo desfavorable*<sup>1</sup>.

El concepto clave es la suspensión de medicamentos prescritos adecuadamente. Además, hay dos características claras que deben diferenciar al proceso de desprescripción: la monitorización de las variables de salud para impedir resultados negativos tras la retirada del fármaco y la consideración del pronóstico de vida del paciente como una condición relevante a la desprescripción de ciertos tratamientos. Esto último se explica con los fármacos prescritos de forma preventiva cuyo tiempo hasta beneficio espe-

rado supera dicha esperanza de vida o prescritos durante un tiempo mayor que el que han demostrado ser eficaces<sup>2</sup>.

Sobre el debate que plantean los autores de si la desprescripción debe hacer referencia a un objetivo o un proceso, creemos que debe hacer referencia a un proceso. En la revisión citada en la carta se puede comprobar como la mayoría de los artículos que incluyen una definición, incluyen la palabra proceso. Es más, debe ser un proceso guiado y basado en la evidencia, que además tenga en cuenta las preferencias del paciente<sup>3</sup>.

La forma en la que se realiza dicho proceso es, precisamente, lo que ahora se está investigando, fundamentalmente por tres grandes grupos, australiano, canadiense y el nuestro. Hasta el momento, se han desarrollado sobre todo herramientas de ayuda a la desprescripción implícitas, tipo algoritmos de decisión. El grupo australiano (*Australian Deprescribing Network*) enfoca el proceso como un paso más de la "correcta prescripción", es decir, adecuación, y ha creado recientemente una herramienta de este tipo<sup>3</sup>. Del mismo modo, los canadienses (*CaDeN: Canadian Deprescribing Network*), que sí diferencian el proceso de el de adecuación, han desarrollado el proyecto "*Deprescribing Guidelines for the Elderly*", creando guías de ayuda para la retirada de grupos de fármacos concretos<sup>4</sup>. Las herramientas explícitas, del tipo criterios, son menos abundantes. El grupo CRONOS de la SEFH y nuestro grupo, apoyados por el de Pluripatología y Edad Avanzada de la SEMI hemos desarrollado una de ellas, los criterios LESS-CHRON. Esta herramienta permite sistematizar, en base a la



evidencia disponible, la desprescripción de fármacos. Todo ello, centrado en un grupo especialmente vulnerable y proclive a la polimedización: los pacientes crónicos complejos<sup>6</sup>. Se trata de un listado, desarrollado siguiendo la metodología Delphi modificada, de 27 criterios (binomios fármaco-indicación para la que se encuentra prescrito) que recogen: condición que justifica la desprescripción, variable de salud a monitorizar y tiempo de seguimiento recomendado para valorarlos.

## Bibliografía

1. Rodríguez Pérez A, Alfaro Lara ER, Nieto Martín MD, Ruiz Cantero A, Santos Ramos B. Deprescribing in patients with multimorbidity: a necessary process. *Eur J Intern Med.* 2015;26:18-9.
2. Hardy JE, Hilmer SN. Deprescribing in the last year of life. *J Pharm Pract Res.* 2011;41:146-51.
3. Scott IA, Hilmer SN, Reeve E, Potter K, Le Couteur D, Rigby D, *et al.* Reducing inappropriate polypharmacy. The process of deprescribing. *JAMA.* 2015;175:827-34.
4. Canadian Deprescribing Network (CaDeN). Annual Report 2016 [Internet]. Québec: CaDeN; 2016 [consultado 03/07/2017]. URL: [http://deprescribing.org/wp-content/uploads/2015/11/CaDeN\\_Annual-Report\\_23Jan2017\\_en\\_web.pdf](http://deprescribing.org/wp-content/uploads/2015/11/CaDeN_Annual-Report_23Jan2017_en_web.pdf)
5. Rodríguez-Pérez A, Alfaro-Lara ER, Albiñana-Pérez S, Nieto-Martín MD, Díez-Manglano J, Pérez-Guerrero C *et al.* Novel tool for deprescribing in chronic patients with multimorbidity: List of Evidence-Based Deprescribing for Chronic Patients criteria. *Geriatr Gerontol Int.* 2017. En prensa. doi: 10.1111/ggi.13062

En base a todo lo anterior, nos reiteramos en la necesidad de referirse a la desprescripción cuando corresponda, diferenciándolo de la adecuación de la forma en la que nuestro grupo ha desarrollado el concepto y la herramienta LESS-CHRON.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

**How to cite this article:/Cómo citar este artículo**

- Bastida C, Grau A, Márquez M, Tuset M, De Lazzari E, Martínez E, et al.
- Erratum: «Polypharmacy and potential drug-drug interactions in an
- HIV-infected elderly population». Farm Hosp. 2017;41(6):700.



FE DE ERRORES

**«Polypharmacy and potential drug-drug interactions in an HIV-infected elderly population»**

Carla Bastida<sup>1</sup>, Ana Grau<sup>2</sup>, Mónica Márquez<sup>2</sup>, Montse Tuset<sup>1</sup>,  
Elisa De Lazzari<sup>3</sup>, Esteban Martínez<sup>2</sup>, Josep María Gatell<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Pharmacy Service, Hospital Clínic, Barcelona. Spain. <sup>2</sup>Infectious Diseases Service, Hospital Clínic, Barcelona. Spain. <sup>3</sup>Biostatistics, Fundació Clínic per a la Recerca Biomèdica, Hospital Clínic, Barcelona. Spain.

· Recibido el 12 de septiembre de 2017;  
· aceptado el 3 de octubre de 2017.  
· DOI: 10.7399/fh.10890

En el artículo «Polypharmacy and potential drug-drug interactions in an HIV-infected elderly population», de Carla Bastida, Ana Grau, Mónica Márquez, Montse Tuset, Elisa De Lazzari, Esteban Martínez, Josep María Gatell, publicado en Farm Hosp. 2017;41(5):618-624 se han detectado los siguientes errores:

**Página 619:**

Texto erróneo: "Interactions were observed in 72% of the patients treated with PIs, in 68% of the patients with NNRTIs and in 51% of those treated with INIs"

Texto correcto: "Interactions were observed in 72% of the patients treated with PIs, in 68% of the patients with NNRTIs and in 35% of those treated with INIs"

**Página 622:**

Texto erróneo: "Se observaron interacciones en un 72% de los pacientes tratados con IP, en un 68% de los pacientes tratados con ITINN y en un 51% de los tratados con INI"

Texto correcto: "Se observaron interacciones en un 72% de los pacientes tratados con IP, en un 68% de los pacientes tratados con ITINN y en un 35% de los tratados con INI."





# Farmacia HOSPITALARIA

Órgano oficial de expresión científica de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria

## ÍNDICE ANUAL 2017

Recibido el 15 de octubre de 2017;  
aceptado el 1 de noviembre de 2017.

DOI: 10.7399/fh.10919



## ÍNDICE DE AUTORES (Vol. 41-2017)

### A

Achau Muñoz R., 222, 571  
Aguilar-Salmerón R., 317  
Agún González J. J., 222, 571  
Al Kassam-Martínez M., 694  
Álamo Medina A., 425  
Aldaz A., 668  
Alegre del Rey E. J., 550, 696  
Alfaro-Lara E. R., 647, 698  
Almeida González C. V., 470  
Almodóvar Carretón M.ª J., 410  
Álvarez Díaz A. M.ª, 533  
Aparicio-Rubio C., 692  
Aquerreta González I., 651  
Aragón B., 31  
Aranaz-Andrés J. M.ª, 674  
Aranda García A., 130  
Arocas Casal V., 371  
Arroyo Álvarez C., 382  
Arroyo Monteroza D. A., 137  
ArtetaJiménez M., 644  
Asensi Díez R., 550, 433  
Aznar-Saliente M.ª T., 508

### B

Baena-Cañada J. M., 382  
Barreda Hernández D., 401  
Barreda Velázquez C., 410  
Barreiro Fernández E. M.ª, 518  
Barrio M.ª I., 391  
Bartolomé-García E., 561  
Bastida C., 618, 700  
Batista López J. N., 3  
Bedatt-Silva R., 334  
Benítez Rodríguez E., 382  
Berenguer Berenguer J., 601  
Bermejo Vicedo T., 457, 674  
Bernalte Sesé A., 651  
Blanco-Méndez J., 678  
Blanco-Reina E., 458  
Blázquez Álvarez M.ª J., 371  
Bonete-Sánchez M., 508  
Briegas Morera D., 563  
Brotto-Sumalla A., 317

### C

Cabañas-Perianes V., 611  
Cabezuelo Escribano B., 371  
Cáceres Guido P., 150  
Calleja Hernández M.ª, 31

Calleja M.ª, 668  
Calvo-Barbado D. M., 334  
Calzado-Gómez G., 575  
Campino-Villegas A., 357  
Candela Fajardo A., 642  
Cantón R., 391  
Cantudo-Cuenca M.ª R., 583  
Capitán-Guarnizo J., 270  
Carballo N., 187  
Cárceles-Rodríguez C., 105  
Cárdenas-Aranzana M. J., 458  
Carracedo-Martínez E., 49  
Castellano P., 283  
Castellanos Á., 479  
Castro Bolívar J. F., 137  
Castro C., 283  
Castro Tubío E., 638  
Castro-Castro J. A., 68  
Cenoz Gomis S., 601  
Cercos Iletí A. C., 222  
Chamorro-Rubio S., 674  
Charroqui A., 150  
Cid-Silva P., 68, 660  
Colorado Araujo M.ª de las M., 565  
Corregidor Luna L., 559  
Crespo-Diz C., 204  
Cristóbal Gutiérrez H., 565  
Cruz-Jentoft A. J., 1  
Cuéllar Monreal M.ª J., 14  
Cuesta-Montero P., 292

### D

de Agustín Sierra L., 559  
de Álava E., 668  
de Antonio-Cuscó M., 187  
de Dios Caballero J., 391  
de la Cruz Murie P., 371  
de la Cruz S., 589  
de la Rubia Nieto A., 533  
de la Rubia Nieto M.ª A., 371  
de Lazzari E., 618, 700  
de Miguel Bouzas J. C., 638  
de Miguel-Cascón M., 346  
del Campo R., 391  
del Prado-Llergo J. R., 458  
Delgado Sánchez O., 257  
Delgado-Silveira E., 674  
Díaz-Carrasco M.ª S., 105, 611  
Díaz-Navarro J., 696  
Díaz-Tomé V., 678  
Díez del Pino A., 169, 425  
Domingo-Chiva E., 292

### E

Echeverría Gorriti A., 651  
Echeverría-Esnal D., 187  
Encinas Barrios C., 533  
Escalante-Saavedra P. A., 334  
Escoin-Pérez C., 692  
Escudero-Vilaplana B., 649  
Espuny-Miró A., 105, 611  
Estan-Cerezo G., 625  
Estepa Alonso M. J., 563

### F

Fénix-Caballero S., 696  
Fernández de Gamarra-Martínez E., 317  
Fernández de Manzanos M. L., 651  
Fernández-Armenteros J. M., 569  
Fernández-Ferreiro A., 678, 694  
Fernández-Gabriel E., 660  
Fernández-Puentes Á., 674  
Fernández-Ribeiro F., 204  
Ferrando Piqueres R., 667  
Figueras Suriol A., 132  
Font Noguera I., 14  
Frasquet J., 479  
Furones Araujo D., 433

### G

Gallego Fernández C., 433  
Gallego Muñoz C., 431, 640, 642  
García Castillo S., 292  
García de la Paz A. M.ª, 565  
García de Paredes Esteban J. C., 550  
García Díaz B., 559  
García Lobato C., 423  
García Lobato E., 423  
García Martínez T., 667  
García-Alcántara B. G., 257  
García-Collia M., 674  
García-Iranzo E. M., 527  
García-Martín Á., 357  
García-Monsalve A., 527  
García-Peláez M., 317  
García-Queiruga M., 270, 660  
García-Sanz E., 649  
Garrido P., 668  
Garrido-Corro B., 371  
Gascón Cánovas J. J., 130  
Gaspar Carreño M., 222, 571  
Gatell J. M.ª, 618, 700  
Gil-Martínez M.ª, 678



Girón R., 391  
Gómez Gómez D., 565  
González Bermejo D., 401  
González García J., 3  
González-Barcia M., 678  
Graefehain R., 601  
Grau S., 187  
Grau A., 618, 700  
Guerra-Alia E. M.º, 674  
Guerrero Navarro N., 431, 640  
Güeto-Rial X., 270  
Gutiérrez Lizarazu A., 651  
Gutiérrez Nicolás F., 3  
Gutiérrez-Estoa M., 270  
Gutiérrez-Nicolás F., 575  
Gutiérrez-Valencia M., 567  
Guzmán-Ramos M.º I., 583

## H

Hernández-Gago Y., 169  
Hernández-Lorente E., 692  
Herráez-Albendea M.º del M., 644  
Herraiz-Robles P., 508  
Herrero Ambrosio A., 31, 357

## I

Imventarza O., 150  
Irigoien Rodríguez I., 651

## J

J. Cruz-A. J., 543  
Jamart Sánchez L., 410  
Jiménez-Pulido I., 625  
Jiménez-Vizuete J. M., 292  
Juanbeltz R., 589

## K

Karoline Maniero H., 334

## L

Lamas Díaz M. J., 31  
Lamas M.º J., 706, 678  
Lázaro-López A., 346  
Legaría Gaztambide E., 559  
Licciardone N., 150  
Liñana Granell C., 667  
Lombardero Pin M., 425, 169  
López L. M., 283  
López Sánchez-Cambronero D., 601  
López-Montenegro Soria M.º Á., 315  
López-Santamaría Donoso J., 646  
Losa García J. E., 601  
Luaces-Rodríguez A., 678  
Luque S., 187

## M

Maciuniak P. A., 169  
Maestro Nombela A., 410  
Mancebo-González A., 428  
Manso-Manrique M., 649  
Manzano-García M., 583  
Marcos-Ribes B., 508

Margusino-Framiñán L., 68, 270, 660  
Mariño E. L., 257  
Maroun-Eid C., 357  
Marques-Batista G., 334  
Márquez M., 618, 700  
Márquez Peiró J. F., 571  
Martín Clavo S., 423  
Martín Clavo S., 563  
Martín M., 668  
Martín-Herranz I., 68, 270, 660  
Martínez Bautista M.º J., 382  
Martínez Callejo V., 565  
Martínez Cutillas J., 31  
Martínez E., 618, 700  
Martínez Gabarrón J., 89  
Martínez Sesmero J. M., 346, 601  
Martínez-Roca C., 660  
Martínez-Sánchez L., 317  
Martínez-Velilla N., 567  
Mateos Egido E., 425  
Mateos-Salvador M., 660  
Matías-Guiu X., 668  
Matoses Chirivella C., 625, 527  
Mejuto B., 283  
Mena-de-Cea Á., 68  
Menéndez Naranjo L., 313, 428  
Merino Martín V., 651  
Milara Payá J., 651  
Modamio P., 257  
Monje Agudo P., 518  
Monleón Ruiz M., 497  
Monsalve-Naharro J. Á., 292  
Montañas Pauls B., 667  
Montero Bau A., 497  
Monteverde M., 150  
Moreno Centeno E., 257  
Moreno Guillén S., 601, 630  
Moreno Miralles A., 497  
Morillo Verdugo R., 346, 470, 518, 573  
Mulet Alberola A., 401  
Muñoz-García A., 458  
Muñoz-Ojeda I., 674  
Murcia-López A. C., 527

## N

Navarro Egea A. P., 428  
Navarro-Aznárez H., 346  
Navarro-Ruiz A., 527, 625  
Nazco Casariego G. J., 3, 575  
Negro Vega E., 533  
Nieto-Martín M.º D., 647  
Noemi Rousseau M., 659  
Nogué-Xarau S., 317

## O

Ocaña-Riola R., 458  
Ochagavía Sufategui M.º, 565  
Oliva B., 357  
Olivera-Fernández R., 204  
Olmos Gutiérrez L., 431, 640  
Olmos-Jiménez R., 105, 611  
Oramas Rodríguez J., 3  
Ortega de la Cruz C., 169  
Ortega Eslava A., 651  
Ortiz-Martín B., 488  
Otero-Espinar F. J., 678

## P

Palacios J., 668  
Parada-Saavedra F. J., 569  
Parra Alonso E., 431  
Parrondo García F. J., 601  
Pastor Cano J., 130  
Pavón Plata A., 518  
Pedreira-Vázquez M.º I., 660  
Pellejero Jiménez R., 651  
Pelúfo-Pellicer A., 315  
Peña-Cabia S., 488  
Peñalver Jara M.º J., 428  
Perelló Alomar C., 257  
Pérez-Encinas M., 561  
Pérez-Fernández M.º D., 589  
Peris Martí J. F., 497  
Pi Sala N., 132  
Ponce Sillas A., 571  
Pons-Martínez L., 508  
Poveda Andrés J. L., 14, 31, 479  
Prados C., 391

## Q

Queralti Gorgas-Torner M.º, 533  
Quintana Vargas I., 497  
Quintana-Díaz M., 357

## R

Rabuñal-Álvarez M.º T., 660  
Ramió Montero E., 132  
Ramírez P., 479  
Ramos P., 222  
Rangel Mayoraj J. F., 563  
Rausell Rausell V. J., 130  
Reig Aguado J., 14  
Riva N., 150  
Robustillo Cortés M.º de las A., 470, 518  
Roca-Aznar L., 508  
Ródenas Gálvez A. C., 425  
Rodríguez Ares M.º T., 678  
Rodríguez Mateos M. E., 382  
Rodríguez Pérez L., 382  
Rodríguez-Lucena F. J., 527, 625  
Rodríguez-Pérez A., 698  
Romá E., 479  
Ruiz-Ramos J., 479

## S

Saavedra Quirós V., 410  
Saborido-Cansino C., 583  
Salas E., 187  
Salavert-Llei M., 479  
Salcedo A., 391  
Salcedo Mingoarranz Á. L., 559  
Sánchez Conde M., 630  
Sánchez Santos J. C., 222  
Sánchez-Fidalgo S., 647  
Sánchez-Guerrero A., 649  
Sánchez-Pedrosa A., 583  
Sánchez-Rubio Ferrández J., 573  
Sánchez-Rubio J., 346  
Sanclaudio-Luhía A. I., 68  
Santos Mena B., 559

Santos Sánchez J. C., 571  
 Santos-Ramos B., 647, 698  
 Sanz-Márquez S., 561  
 Sanz-Valero J., 89  
 Sarobe M.ª T., 589  
 Schaiquevich P., 150  
 Schoenenberger-Araiz J. A., 569  
 Serrano Alonso M., 651  
 Silva-Tojo A., 270  
 Soler Company E., 401  
 Soriano-Irigaray L., 625  
 Staciuk R., 150

**T**

Talens-Bolós A., 508  
 The TECNO Work Group of the SEFH, 533

Tirapu B., 589  
 Tobaruela Soto M., 130  
 Tomás Madrid M., 497  
 Torres Barrera E. del P., 640  
 Torres-Bondía F. I., 569  
 Torrico Martín F., 222  
 Touriño Peralba R., 678  
 Tuset M., 618, 700

**U**

Urbieto Sanz E., 642

**V**

Valcárcel Nazco C., 3  
 Valderrey Pulido M., 611

Valero Domínguez M., 565  
 Vázquez-González G., 68  
 Vázquez-Mourelle R., 49  
 Vejo Puente E., 565  
 Vera R., 589, 668  
 Vicedo Cabrera A. M.ª, 667  
 Vicente-Sánchez S., 313  
 Viguera Guerra I., 646  
 Villalba-Moreno Á., 647  
 Villamayor Blanco L., 638  
 Viña-Romero M.ª M., 575  
 Vivancos M.ª J., 630

**W**

Wanden-Berghe C., 89



# Farmacia HOSPITALARIA

Órgano oficial de expresión científica de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria

## ÍNDICE DE PALABRAS CLAVE (Vol. 41-2017)

### Ácido hialurónico

Hidrogel oftálmico de cisteamina para el tratamiento de la cistinosis ocular, 678

### Acontecimientos adversos

Estudio de adherencia y seguridad en pacientes a tratamiento con capecitabina, 204

### Adecuación

Adecuación del tratamiento con canaglifozina tras alerta de farmacovigilancia en un área de gestión sanitaria, 583

### Adherencia

Estudio de adherencia y seguridad en pacientes a tratamiento con capecitabina, 204

### Administración

Aspectos prácticos de la utilización de quimioterapia intratecal, 105

### Administración

Análisis modal de fallos y efectos de la utilización de jeringas orales para administrar medicamentos líquidos, 674

### Agonista selectivo receptor b3- adrenérgico

Mirabegrón ¿un avance en el síndrome de vejiga hiperactiva?, 410

### Alertas

Adecuación del tratamiento con canaglifozina tras alerta de farmacovigilancia en un área de gestión sanitaria, 583

### AMFE

Análisis modal de fallos y efectos de la utilización de jeringas orales para administrar medicamentos líquidos, 674

### Análisis coste-utilidad

Análisis de coste-utilidad de la combinación a dosis fijas de dolutegravir/abacavir/lamivudina como tratamiento inicial de pacientes con VIH + en España, 601

### Análisis estadístico de regresión

Influencia del cambio de la guía farmacoterapéutica hospitalaria en la prescripción de inhibidores de la bomba de protones, 49

### Antibiótico inhalado

Neumonía comunitaria por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina en paciente crítico: revisión sistemática, 187

### Antibióticos

Patrones de prescripción de antimicrobianos en pacientes españoles con fibrosis quística: resultados de un estudio multicéntrico nacional, 391

### Anticoncepción de emergencia

Controversias sobre el mecanismo del levonorgestrel postcoital: pruebas a partir de la disminución de embarazos, 696

### Antídotos

Creación de una red virtual de antídotos entre los servicios de farmacia de los hospitales de Cataluña, 317

### Antineoplásicos

Estudio coste-eficiencia de sistemas cerrados para la preparación de agentes antineoplásicos, 575

### Antineoplásicos intravenosos

Grado de implantación tecnológica en el manejo de quimioterapia intravenosa en los hospitales de la Comunidad de Madrid, 488

### Antirretrovirales

Desarrollo de un modelo de estratificación de atención farmacéutica destinado a pacientes VIH+, 346

### Área sanitaria de gestión integrada

Influencia del cambio de la guía farmacoterapéutica hospitalaria en la prescripción de inhibidores de la bomba de protones, 49

### Atención farmacéutica

Sistema inteligente de MONitorización de la farmacoterapia antiviral en pacientes con hepatitis C crónica (SiMON-VC), 68

### Atención farmacéutica

Seguimiento farmacoterapéutico en pacientes con insuficiencia renal crónica, 137

### Atención farmacéutica

Estudio de adherencia y seguridad en pacientes a tratamiento con capecitabina, 204

### Atención farmacéutica

Implantación de un sistema de e-Interconsulta entre un Servicio de Farmacia hospitalaria y unidades de farmacia de atención primaria del área sanitaria, 270

### Atención farmacéutica

Desarrollo de un modelo de estratificación de atención farmacéutica destinado a pacientes VIH+, 346

### Atención farmacéutica

Relación entre la complejidad farmacoterapéutica y la satisfacción del paciente con el tratamiento frente a la hepatitis C, 470

### Atención farmacéutica

Influencia del ingreso hospitalario en la complejidad farmacoterapéutica de los pacientes VIH+, 518

### Atención farmacéutica

Implantación de Consultas Externas Monográficas de Atención Farmacéutica en un Servicio de Farmacia Hospitalaria, 660

### Atención Primaria

Seguimiento farmacocinético del tratamiento crónico con digoxina desde Atención Primaria, 527

### Automatización

Indicadores de calidad de tecnologías aplicadas a la farmacia hospitalaria, 533

### Bacterias multirresistentes

Impacto de un programa de optimización de antimicrobianos sobre el paciente crítico hematológico, 479

### Bevacizumab

Coste-eficacia del pemetrexed en combinación con cisplatino como tratamiento de primera línea en pacientes con cáncer de pulmón avanzado no microcítico ni escamoso en España, 3

**Calcifilaxis**

Tiosulfato sódico a bajas dosis en el tratamiento de la arteriopatía urémica calcificante, 638

**Calidad**

Calidad del registro de problemas relacionados con los medicamentos en una base de datos de notificación voluntaria de eventos adversos, 508

**Calidad**

Análisis modal de fallos y efectos de la utilización de jeringas orales para administrar medicamentos líquidos, 674

**Calidad asistencial**

Sistema inteligente de MONitorización de la farmacoterapia antiviral en pacientes con hepatitis C crónica (SiMON-VC), 68

**Calidad asistencial**

Implantación de un sistema de e-Interconsulta entre un Servicio de Farmacia hospitalaria y unidades de farmacia de atención primaria del área sanitaria, 270

**Calidad asistencial**

Implantación de Consultas Externas Monográficas de Atención Farmacéutica en un Servicio de Farmacia Hospitalaria, 660

**Calidad de vida**

Estudio de adherencia y seguridad en pacientes a tratamiento con capecitabina, 204

**Canaglifozina**

Adecuación del tratamiento con canaglifozina tras alerta de farmacovigilancia en un área de gestión sanitaria, 583

**Cáncer**

Uso de medicina complementaria en pacientes oncológicos sometidos a tratamiento quimioterápico intravenoso, 589

**Cáncer de próstata hormonosensible**

Docetaxel en el cáncer de próstata avanzado hormonosensible; Informe de evaluación GENESIS-SEFH, 550

**Cáncer de pulmón no microcítico**

Coste-eficacia del pemetrexed en combinación con cisplatino como tratamiento de primera línea en pacientes con cáncer de pulmón avanzado no microcítico ni escamoso en España, 3

**Capecitabina**

Estudio de adherencia y seguridad en pacientes a tratamiento con capecitabina, 204

**Centro de Información de Medicamentos**

Centro Brasileño de Información sobre Medicamentos: estudio descriptivo de la calidad de la información 2010-2015, 334

**Cisteamina**

Hidrogel oftálmico de cisteamina para el tratamiento de la cistinosis ocular, 678

**Cistinosis**

Hidrogel oftálmico de cisteamina para el tratamiento de la cistinosis ocular, 678

**Código de barras**

Grado de implantación tecnológica en el manejo de quimioterapia intravenosa en los hospitales de la Comunidad de Madrid, 488

**Código de ética**

El porqué de un código de ética farmacéutica: Código Español de Ética Farmacéutica, 401

**Complejidad farmacoterapéutica**

Influencia del ingreso hospitalario en la complejidad farmacoterapéutica de los pacientes VIH+, 518

**Concentración sérica**

Seguimiento farmacocinético del tratamiento crónico con digoxina desde Atención Primaria, 527

**Consenso**

Seguimiento farmacoterapéutico en pacientes en tratamiento con agentes biológicos por enfermedades sistémicas inflamatorias crónicas: acuerdo entre farmacéuticos hospitalarios para la recopilación estandarizada de un conjunto mínimo de datos, 31

**Consenso**

Propuesta para la creación de una Estrategia Nacional sobre Medicina de Precisión en Cáncer: posicionamiento de la SEOM, SEAP y SEFH, 688

**Consulta externa**

Implantación de Consultas Externas Monográficas de Atención Farmacéutica en un Servicio de Farmacia Hospitalaria, 660

**Control de calidad**

Sistemas de información en farmacia clínica aplicados a la gestión y trazabilidad de la nutrición parenteral: revisión sistemática, 89

**Coriocarcinoma**

Coriocarcinoma: a propósito de un caso, 692

**Coste-eficacia**

Coste-eficacia del pemetrexed en combinación con cisplatino como tratamiento de primera línea en pacientes con cáncer de pulmón avanzado no microcítico ni escamoso en España, 3

**Delphi**

Seguimiento farmacoterapéutico en pacientes en tratamiento con agentes biológicos por enfermedades sistémicas inflamatorias crónicas: acuerdo entre farmacéuticos hospitalarios para la recopilación estandarizada de un conjunto mínimo de datos, 31

**Diabetes**

Factores predictivos de hiperglucemia en adultos hospitalizados con nutrición parenteral total, 667

**Digoxina**

Seguimiento farmacocinético del tratamiento crónico con digoxina desde Atención Primaria, 527

**Docetaxel**

Docetaxel en el cáncer de próstata avanzado hormonosensible; Informe de evaluación GENESIS-SEFH, 550

**Dosificación**

Aspectos prácticos de la utilización de quimioterapia intratecal, 105

**e-salud**

Implantación de un sistema de e-Interconsulta entre un Servicio de Farmacia hospitalaria y unidades de farmacia de atención primaria del área sanitaria, 270

**Edad gestacional**

Eficiencia de un protocolo de uso de palivizumab en pacientes prematuros, 169

**Efectividad**

Evaluación de la efectividad y seguridad de fampridina, 283

**Eficacia**

Mirabegrón ¿un avance en el síndrome de vejiga hiperactiva?, 410

**Eficacia**

Profilaxis preexposición (PrEP) frente al VIH: eficacia, seguridad e incertidumbres, 630

**Eficiencia**

Eficiencia de un protocolo de uso de palivizumab en pacientes prematuros, 169

**Eficiencia**

Estudio coste-eficiencia de sistemas cerrados para la preparación de agentes antineoplásicos, 575

**Eficiencia en la organización**

Influencia del cambio de la guía farmacoterapéutica hospitalaria en la prescripción de inhibidores de la bomba de protones, 49

#### Encuesta

Encuesta de percepción del valor del fármaco de hospital en el servicio de urgencias, 357

#### Enfermedad hematológica

Impacto de un programa de optimización de antimicrobianos sobre el paciente crítico hematológico, 479

#### Enfermedad inflamatoria sistémica

Seguimiento farmacoterapéutico en pacientes en tratamiento con agentes biológicos por enfermedades sistémicas inflamatorias crónicas: acuerdo entre farmacéuticos hospitalarios para la recopilación estandarizada de un conjunto mínimo de datos, 31

#### Enfermedad trofoblástica gestacional

Coriocarcinoma: a propósito de un caso, 692

#### Equipo interdisciplinar

Abordaje interdisciplinar de la gestión de productos sanitarios en el ámbito sociosanitario, 497

#### Equipo multidisciplinar

Encuesta de percepción del valor del fármaco de hospital en el servicio de urgencias, 357

#### Error de medicación

Calidad del registro de problemas relacionados con los medicamentos en una base de datos de notificación voluntaria de eventos adversos, 508

#### Esclerosis múltiple

Evaluación de la efectividad y seguridad de fampridina, 283

#### España

Patrones de prescripción de antimicrobianos en pacientes españoles con fibrosis quística: resultados de un estudio multicéntrico nacional, 391

#### España

Uso de medicina complementaria en pacientes oncológicos sometidos a tratamiento quimioterápico intravenoso, 589

#### Espectrometría de masas

Hidrogel oftálmico de cisteamina para el tratamiento de la cistinosis ocular, 678

#### Estabilidad

Revisión de la estabilidad química del ondansetrón con otros medicamentos en mezclas de administración parenteral, 625

#### Estabilidad

Hidrogel oftálmico de cisteamina para el tratamiento de la cistinosis ocular, 678

#### Estandarización

Evaluación de la toxicidad tras la administración de quimioterapia triple intratecal estandarizada en pacientes onco-hematológicos adultos, 611

#### Evaluación de proceso

Sistemas de información en farmacia clínica aplicados a la gestión y trazabilidad de la nutrición parenteral: revisión sistemática, 89

#### Evidencia

Mirabegrón ¿un avance en el síndrome de vejiga hiperactiva?, 410

#### Exposición ocupacional

Impacto de las nuevas recomendaciones de manipulación de medicamentos peligrosos en un servicio de farmacia, 257

#### Factores de riesgo

Evaluación de la toxicidad tras la administración de quimioterapia triple intratecal estandarizada en pacientes onco-hematológicos adultos, 611

#### Factores de riesgo

Factores predictivos de hiperglucemia en adultos hospitalizados con nutrición parenteral total, 667

#### Fampridina

Evaluación de la efectividad y seguridad de fampridina, 283

#### Farmacéutico clínico

Encuesta de percepción del valor del fármaco de hospital en el servicio de urgencias, 357

#### Farmacia

El porqué de un código de ética farmacéutica: Código Español de Ética Farmacéutica, 401

#### Farmacia Hospitalaria

Indicadores de calidad de tecnologías aplicadas a la farmacia hospitalaria, 533

#### Fármacos sin licencia

Utilización de medicamentos fuera de ficha técnica y sin licencia en una Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales española, 371

#### Farmacoterapia

Sistema inteligente de MONitorización de la farmacoterapia antiviral en pacientes con hepatitis C crónica (SiMON-VC), 68

#### Farmacoterapia

Implantación de un sistema de e-Interconsulta entre un Servicio de Farmacia hospitalaria y unidades de farmacia de atención primaria del área sanitaria, 270

#### Fatiga por alertas

Reducción de la fatiga por alertas en un sistema de prescripción electrónica asistida, mediante la metodología Lean Six Sigma, 14

#### Fibrosis quística

Patrones de prescripción de antimicrobianos en pacientes españoles con fibrosis quística: resultados de un estudio multicéntrico nacional, 391

#### Ficha técnica

Evaluación de las prescripciones fuera de ficha técnica: perfil, evidencia y evolución, 458

#### Fragilidad

Sarcopenia: ¿qué tiene que saber un fármaco?, 543

#### Geriatría

Abordaje interdisciplinar de la gestión de productos sanitarios en el ámbito sociosanitario, 497

#### Gestión de cuidados del paciente

Implantación de Consultas Externas Monográficas de Atención Farmacéutica en un Servicio de Farmacia Hospitalaria, 660

#### Gestión de farmacia

Implantación de Consultas Externas Monográficas de Atención Farmacéutica en un Servicio de Farmacia Hospitalaria, 660

#### Gestión de la información

Sistemas de información en farmacia clínica aplicados a la gestión y trazabilidad de la nutrición parenteral: revisión sistemática, 89

#### Gestión hospitalaria

Influencia del cambio de la guía farmacoterapéutica hospitalaria en la prescripción de inhibidores de la bomba de protones, 49

#### Gestión hospitalaria

Implantación de Consultas Externas Monográficas de Atención Farmacéutica en un Servicio de Farmacia Hospitalaria, 660

#### Glucosa

Factores predictivos de hiperglucemia en adultos hospitalizados con nutrición parenteral total, 667

#### Gonadotropina coriónica humana, subunidad beta

Coriocarcinoma: a propósito de un caso, 692

#### Guía hospitalaria

Influencia del cambio de la guía farmacoterapéutica hospitalaria en la prescripción de inhibidores de la bomba de protones, 49

#### Hepatitis C

Relación entre la complejidad farmacoterapéutica y la satisfacción del paciente con el tratamiento frente a la hepatitis C, 470

**Hepatitis C crónica**

Sistema inteligente de MONitorización de la farmacoterapia antiviral en pacientes con hepatitis C crónica (SiMON-VC), 68

**Hidrogel oftálmico**

Hidrogel oftálmico de cisteamina para el tratamiento de la cistinosis ocular, 678

**Hiperglucemia**

Factores predictivos de hiperglucemia en adultos hospitalizados con nutrición parenteral total, 667

**Hipoxemia**

Óxido nítrico inhalado en pacientes adultos con síndrome de distrés respiratorio agudo, 292

**Homeopatía**

Uso de medicina complementaria en pacientes oncológicos sometidos a tratamiento quimioterápico intravenoso, 589

**Hospital de tercer nivel**

Impacto de las nuevas recomendaciones de manipulación de medicamentos peligrosos en un servicio de farmacia, 257

**Hospitales públicos**

Influencia del cambio de la guía farmacoterapéutica hospitalaria en la prescripción de inhibidores de la bomba de protones, 49

**Indicadores**

Indicadores de calidad de tecnologías aplicadas a la farmacia hospitalaria, 533

**Índice de complejidad farmacoterapéutica**

Relación entre la complejidad farmacoterapéutica y la satisfacción del paciente con el tratamiento frente a la hepatitis C, 470

**Índice de masa corporal**

Factores predictivos de hiperglucemia en adultos hospitalizados con nutrición parenteral total, 667

**Infección por el VIH**

Profilaxis preexposición (PrEP) frente al VIH: eficacia, seguridad e incertidumbres, 630

**Infección VIH**

Polifarmacia e interacciones farmacológicas potenciales en una población envejecida con infección por el VIH, 618

**Informática farmacéutica**

Sistema inteligente de MONitorización de la farmacoterapia antiviral en pacientes con hepatitis C crónica (SiMON-VC), 68

**Informática farmacéutica**

Implantación de un sistema de e-Interconsulta entre un Servicio de Farmacia hospitalaria y unidades de farmacia de atención primaria del área sanitaria, 270

**Informe de evaluación GENESIS-SEFH**

Docetaxel en el cáncer de próstata avanzado hormonosensible; Informe de evaluación GENESIS-SEFH, 550

**Ingreso hospitalario**

Influencia del ingreso hospitalario en la complejidad farmacoterapéutica de los pacientes VIH+, 518

**Inhibidores de la bomba de protones**

Influencia del cambio de la guía farmacoterapéutica hospitalaria en la prescripción de inhibidores de la bomba de protones, 49

**Insuficiencia renal crónica**

Seguimiento farmacoterapéutico en pacientes con insuficiencia renal crónica, 137

**Interacciones farmacológicas**

Polifarmacia e interacciones farmacológicas potenciales en una población envejecida con infección por el VIH, 618

**Interconsulta**

Implantación de un sistema de e-Interconsulta entre un Servicio de Farmacia hospitalaria y unidades de farmacia de atención primaria del área sanitaria, 270

**Intervención farmacéutica**

Seguimiento farmacoterapéutico en pacientes con insuficiencia renal crónica, 137

**Intervención farmacéutica**

Sarcopenia: ¿qué tiene que saber un farmacéutico?, 543

**Intoxicaciones**

Creación de una red virtual de antidotos entre los servicios de farmacia de los hospitales de Cataluña, 317

**Intratecal**

Aspectos prácticos de la utilización de quimioterapia intratecal, 105

**Jeringas**

Análisis modal de fallos y efectos de la utilización de jeringas orales para administrar medicamentos líquidos, 674

**Lean Six Sigma**

Reducción de la fatiga por alertas en un sistema de prescripción electrónica asistida, mediante la metodología Lean Six Sigma, 14

**Lesión pulmonar aguda**

Óxido nítrico inhalado en pacientes adultos con síndrome de distrés respiratorio agudo, 292

**Levonorgestrel**

Controversias sobre el mecanismo del levonorgestrel postcoital: pruebas a partir de la disminución de embarazos, 696

**Manejo**

Desarrollo de un procedimiento para el manejo seguro de medicamentos peligrosos, 222

**Manipulador**

Desarrollo de un procedimiento para el manejo seguro de medicamentos peligrosos, 222

**Mayores**

Polifarmacia e interacciones farmacológicas potenciales en una población envejecida con infección por el VIH, 618

**Mecanismo de acción**

Controversias sobre el mecanismo del levonorgestrel postcoital: pruebas a partir de la disminución de embarazos, 696

**Medicamentos**

Desarrollo de un procedimiento para el manejo seguro de medicamentos peligrosos, 222

**Medicamentos fuera de indicación**

Efectividad y seguridad de los medicamentos antineoplásicos en situaciones especiales de uso, 382

**Medicamentos genéricos**

Monitorización terapéutica del tacrolimus en pacientes pediátricos trasplantados sujetos a conversión de marcas comerciales, 150

**Medicamentos peligrosos**

Impacto de las nuevas recomendaciones de manipulación de medicamentos peligrosos en un servicio de farmacia, 257

**Medicina basada en la evidencia**

Evaluación de las prescripciones fuera de ficha técnica: perfil, evidencia y evolución, 458

**Medicina complementaria**

Uso de medicina complementaria en pacientes oncológicos sometidos a tratamiento quimioterápico intravenoso, 589

**Medicina de precisión**

Propuesta para la creación de una Estrategia Nacional sobre Medicina de Precisión en Cáncer: posicionamiento de la SEOM, SEAP y SEFH, 688

**Medicina paliativa**

Revisión de la estabilidad química del ondansetrón con otros medicamentos en mezclas de administración parenteral, 625

**Mejora de calidad**

Reducción de la fatiga por alertas en un sistema de prescripción electrónica asistida, mediante la metodología Lean Six Sigma, 14

**Mejora de la calidad**

Indicadores de calidad de tecnologías aplicadas a la farmacia hospitalaria, 533

**Mirabegrón**

Mirabegrón ¿un avance en el síndrome de vejiga hiperactiva?, 410

**Mobilidad**

Sarcopenia: ¿qué tiene que saber un farmacéutico?, 543

**Monitorización**

Seguimiento farmacocinético del tratamiento crónico con digoxina desde Atención Primaria, 527

**Monitorización terapéutica de fármacos**

Monitorización terapéutica del tacrolimus en pacientes pediátricos trasplantados sujetos a conversión de marcas comerciales, 150

**NAC**

Neumonía comunitaria por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina en paciente crítico: revisión sistemática, 187

**National Institute for Occupational Safety and Health (U.S.)**

Impacto de las nuevas recomendaciones de manipulación de medicamentos peligrosos en un servicio de farmacia, 257

**Náusea**

Revisión de la estabilidad química del ondansetrón con otros medicamentos en mezclas de administración parenteral, 625

**Neonato**

Eficiencia de un protocolo de uso de palivizumab en pacientes prematuros, 169

**Neoplasia ginecológica**

Coriocarcinoma: a propósito de un caso, 692

**Neoplasias hematológicas**

Evaluación de la toxicidad tras la administración de quimioterapia triple intratecal estandarizada en pacientes onco-hematológicos adultos, 611

**Nuevas tecnologías**

Sistema inteligente de MONitorización de la farmacoterapia antiviral en pacientes con hepatitis C crónica (SiMON-VC), 68

**Nuevas tecnologías**

Implantación de un sistema de e-Interconsulta entre un Servicio de Farmacia hospitalaria y unidades de farmacia de atención primaria del área sanitaria, 270

**Nutrición geriátrica**

Sarcopenia: ¿qué tiene que saber un farmacéutico?, 543

**Nutrición parentera**

Factores predictivos de hiperglucemia en adultos hospitalizados con nutrición parenteral total, 667

**Nutrición parenteral**

Sistemas de información en farmacia clínica aplicados a la gestión y trazabilidad de la nutrición parenteral: revisión sistemática, 89

**Ocular**

Hidrogel oftálmico de cisteamina para el tratamiento de la cistinosis ocular, 678

**Omeprazol**

Influencia del cambio de la guía farmacoterapéutica hospitalaria en la prescripción de inhibidores de la bomba de protones, 49

**Oncología**

Efectividad y seguridad de los medicamentos antineoplásicos en situaciones especiales de uso, 382

**Oncología**

Revisión de la estabilidad química del ondansetrón con otros medicamentos en mezclas de administración parenteral, 625

**Oncología**

Propuesta para la creación de una Estrategia Nacional sobre Medicina de Precisión en Cáncer: posicionamiento de la SEOM, SEAP y SEFH, 688

**Ondansetrón**

Revisión de la estabilidad química del ondansetrón con otros medicamentos en mezclas de administración parenteral, 625

**Óxido nítrico**

Óxido nítrico inhalado en pacientes adultos con síndrome de distrés respiratorio agudo, 292

**Paciente crítico**

Neumonía comunitaria por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina en paciente crítico: revisión sistemática, 187

**Paciente crítico**

Impacto de un programa de optimización de antimicrobianos sobre el paciente crítico hematológico, 479

**Palivizumab**

Eficiencia de un protocolo de uso de palivizumab en pacientes prematuros, 169

**Pediatría**

Monitorización terapéutica del tacrolimus en pacientes pediátricos trasplantados sujetos a conversión de marcas comerciales, 150

**Peligrosos**

Desarrollo de un procedimiento para el manejo seguro de medicamentos peligrosos, 222

**Pemetrexed**

Coste-eficacia del pemetrexed en combinación con cisplatino como tratamiento de primera línea en pacientes con cáncer de pulmón avanzado no microcítico ni escamoso en España, 3

**Personas mayores**

Sarcopenia: ¿qué tiene que saber un farmacéutico?, 543

**Plantas medicinales**

Uso de medicina complementaria en pacientes oncológicos sometidos a tratamiento quimioterápico intravenoso, 589

**Polifarmacia**

Polifarmacia e interacciones farmacológicas potenciales en una población envejecida con infección por el VIH, 618

**Prematuro**

Eficiencia de un protocolo de uso de palivizumab en pacientes prematuros, 169

**Preparación**

Aspectos prácticos de la utilización de quimioterapia intratecal, 105

**Preparación de fármacos**

Grado de implantación tecnológica en el manejo de quimioterapia intravenosa en los hospitales de la Comunidad de Madrid, 488

**Prescripción de fármacos**

Evaluación de las prescripciones fuera de ficha técnica: perfil, evidencia y evolución, 458

**Prescripción de medicamentos**

Influencia del cambio de la guía farmacoterapéutica hospitalaria en la prescripción de inhibidores de la bomba de protones, 49

**Prescripción de medicamentos**

Efectividad y seguridad de los medicamentos antineoplásicos en situaciones especiales de uso, 382

**Prescripción electrónica**

Reducción de la fatiga por alertas en un sistema de prescripción electrónica asistida, mediante la metodología Lean Six Sigma, 14

**Prescripción electrónica asistida**

Grado de implantación tecnológica en el manejo de quimioterapia intravenosa en los hospitales de la Comunidad de Madrid, 488

**Prescripción en condiciones diferentes**

Efectividad y seguridad de los medicamentos antineoplásicos en situaciones especiales de uso, 382

**Prevalencia**

Uso de medicina complementaria en pacientes oncológicos sometidos a tratamiento quimioterápico intravenoso, 589

**Problemas relacionados con los medicamentos**

Calidad del registro de problemas relacionados con los medicamentos en una base de datos de notificación voluntaria de eventos adversos, 508

**Procedimiento**

Desarrollo de un procedimiento para el manejo seguro de medicamentos peligrosos, 222

**Productos sanitarios**

Abordaje interdisciplinar de la gestión de productos sanitarios en el ámbito sociosanitario, 497

**Profesional**

Desarrollo de un procedimiento para el manejo seguro de medicamentos peligrosos, 222

**Profilaxis preexposición**

Profilaxis preexposición (PrEP) frente al VIH: eficacia, seguridad e incertidumbres, 630

**Programas de optimización de antimicrobianos**

Impacto de un programa de optimización de antimicrobianos sobre el paciente crítico hematológico, 479

**Quimioterapia**

Aspectos prácticos de la utilización de quimioterapia intratecal, 105

**Quimioterapia**

Efectividad y seguridad de los medicamentos antineoplásicos en situaciones especiales de uso, 382

**Quimioterapia**

Estudio coste-eficiencia de sistemas cerrados para la preparación de agentes antineoplásicos, 575

**Quimioterapia**

Uso de medicina complementaria en pacientes oncológicos sometidos a tratamiento quimioterápico intravenoso, 589

**Quimioterapia**

Coriocarcinoma: a propósito de un caso, 692

**Quimioterapia intratecal**

Evaluación de la toxicidad tras la administración de quimioterapia triple intratecal estandarizada en pacientes onco-hematológicos adultos, 611

**Reactivo de Ellman**

Hidrogel oftálmico de cisteamina para el tratamiento de la cistinosis ocular, 678

**Recién nacido**

Utilización de medicamentos fuera de ficha técnica y sin licencia en una Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales española, 371

**Red virtual**

Creación de una red virtual de antidotos entre los servicios de farmacia de los hospitales de Cataluña, 317

**Residencias de mayores**

Abordaje interdisciplinar de la gestión de productos sanitarios en el ámbito sociosanitario, 497

**Riesgo**

Desarrollo de un procedimiento para el manejo seguro de medicamentos peligrosos, 222

**Sarcopenia**

Sarcopenia: ¿qué tiene que saber un farmacéutico?, 543

**SARM**

Neumonía comunitaria por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina en paciente crítico: revisión sistemática, 187

**Satisfacción**

Relación entre la complejidad farmacoterapéutica y la satisfacción del paciente con el tratamiento frente a la hepatitis C, 470

**Satisfacción del usuario**

Centro Brasileño de Información sobre Medicamentos: estudio descriptivo de la calidad de la información 2010-2015, 334

**Seguimiento farmacoterapéutico**

Seguimiento farmacoterapéutico en pacientes en tratamiento con agentes biológicos por enfermedades sistémicas inflamatorias crónicas: acuerdo entre farmacéuticos hospitalarios para la recopilación estandarizada de un conjunto mínimo de datos, 31

**Seguridad**

Impacto de las nuevas recomendaciones de manipulación de medicamentos peligrosos en un servicio de farmacia, 257

**Seguridad**

Evaluación de la efectividad y seguridad de fampridina, 283

**Seguridad**

Mirabegrón ¿un avance en el síndrome de vejiga hiperactiva?, 410

**Seguridad**

Estudio coste-eficiencia de sistemas cerrados para la preparación de agentes antineoplásicos, 575

**Seguridad**

Análisis modal de fallos y efectos de la utilización de jeringas orales para administrar medicamentos líquidos, 674

**Seguridad asistencial**

Sistema inteligente de MONitorización de la farmacoterapia antiviral en pacientes con hepatitis C crónica (SiMON-VC), 68

**Seguridad asistencial**

Implantación de un sistema de e-Interconsulta entre un Servicio de Farmacia hospitalaria y unidades de farmacia de atención primaria del área sanitaria, 270

**Seguridad de los medicamentos**

Indicadores de calidad de tecnologías aplicadas a la farmacia hospitalaria, 533

**Seguridad del paciente**

Encuesta de percepción del valor del farmacéutico de hospital en el servicio de urgencias, 357

**Seguridad del paciente**

Calidad del registro de problemas relacionados con los medicamentos en una base de datos de notificación voluntaria de eventos adversos, 508

**Seguro**

Desarrollo de un procedimiento para el manejo seguro de medicamentos peligrosos, 222

**Servicio de farmacia hospitalaria**

Seguimiento farmacoterapéutico en pacientes en tratamiento con agentes biológicos por enfermedades sistémicas inflamatorias crónicas: acuerdo entre farmacéuticos hospitalarios para la recopilación estandarizada de un conjunto mínimo de datos, 31

**Servicio de Farmacia Hospitalaria**

Influencia del cambio de la guía farmacoterapéutica hospitalaria en la prescripción de inhibidores de la bomba de protones, 49

**Servicio de Farmacia Hospitalaria**

Implantación de Consultas Externas Monográficas de Atención Farmacéutica en un Servicio de Farmacia Hospitalaria, 660

**Simulación por ordenador**

Análisis de coste-utilidad de la combinación a dosis fijas de dolutegravir/abacavir/lamivudina como tratamiento inicial de pacientes con VIH + en España, 601

**Síndrome de distrés respiratorio agudo**

Óxido nítrico inhalado en pacientes adultos con síndrome de distrés respiratorio agudo, 292



### **Síndrome de vejiga hiperactiva**

Mirabegrón ¿un avance en el síndrome de vejiga hiperactiva?, 410

### **Sistema cerrado**

Estudio coste-eficiencia de sistemas cerrados para la preparación de agentes antineoplásicos, 575

### **Sistema de alertas por medicación**

Reducción de la fatiga por alertas en un sistema de prescripción electrónica asistida, mediante la metodología Lean Six Sigma, 14

### **Sistema de notificación de eventos adversos**

Calidad del registro de problemas relacionados con los medicamentos en una base de datos de notificación voluntaria de eventos adversos, 508

### **Sistemas de información hospitalarios**

Implantación de Consultas Externas Monográficas de Atención Farmacéutica en un Servicio de Farmacia Hospitalaria, 660

### **Sistemas de soporte a la decisión clínica**

Reducción de la fatiga por alertas en un sistema de prescripción electrónica asistida, mediante la metodología Lean Six Sigma, 14

### **Sódico**

Tiosulfato sódico a bajas dosis en el tratamiento de la arteriopatía urémica calcificante, 638

### **Tacrolimus**

Monitorización terapéutico del tacrolimus en pacientes pediátricos trasplantados sujetos a conversión de marcas comerciales, 150

### **Tecnología de la información**

Sistema inteligente de MONitorización de la farmacoterapia antiviral en pacientes con hepatitis C crónica (SiMON-VC), 68

### **Tecnología de la información**

Implantación de un sistema de e-Interconsulta entre un Servicio de Farmacia hospitalaria y unidades de farmacia de atención primaria del área sanitaria, 270

### **Tecnología farmacéutica**

Grado de implantación tecnológica en el manejo de quimioterapia intravenosa en los hospitales de la Comunidad de Madrid, 488

### **Tecnologías**

Indicadores de calidad de tecnologías aplicadas a la farmacia hospitalaria, 533

### **Terapia de privación de andrógenos**

Docetaxel en el cáncer de próstata avanzado hormonosensible; Informe de evaluación GENESIS-SEFH, 550

### **Tiosulfato**

Tiosulfato sódico a bajas dosis en el tratamiento de la arteriopatía urémica calcificante, 638

### **Toxicidad**

Evaluación de la toxicidad tras la administración de quimioterapia triple intratecal estandarizada en pacientes onco-hematológicos adultos, 611

### **Toxicología**

Creación de una red virtual de antídotos entre los servicios de farmacia de los hospitales de Cataluña, 317

### **Trabajadores sanitarios**

Desarrollo de un procedimiento para el manejo seguro de medicamentos peligrosos, 222

### **Transición asistencial**

Implantación de un sistema de e-Interconsulta entre un Servicio de Farmacia hospitalaria y unidades de farmacia de atención primaria del área sanitaria, 270

### **Trasplante de órgano**

Monitorización terapéutico del tacrolimus en pacientes pediátricos trasplantados sujetos a conversión de marcas comerciales, 150

### **Tratamiento crónico**

Seguimiento farmacocinético del tratamiento crónico con digoxina desde Atención Primaria, 527

### **Tratamiento del VIH**

Análisis de coste-utilidad de la combinación a dosis fijas de dolutegravir/abacavir/lamivudina como tratamiento inicial de pacientes con VIH + en España, 601

### **Tratamiento inhalado**

Patrones de prescripción de antimicrobianos en pacientes españoles con fibrosis quística: resultados de un estudio multicéntrico nacional, 391

### **Trazabilidad**

Sistemas de información en farmacia clínica aplicados a la gestión y trazabilidad de la nutrición parenteral: revisión sistemática, 89

### **Tumor Necrosis Factor-alpha**

Seguimiento farmacoterapéutico en pacientes en tratamiento con agentes biológicos por enfermedades sistémicas inflamatorias crónicas: acuerdo entre farmacéuticos hospitalarios para la recopilación estandarizada de un conjunto mínimo de datos, 31

### **Úlceras por presión**

Abordaje interdisciplinar de la gestión de productos sanitarios en el ámbito sociosanitario, 497

### **Unidad de cuidados intensivos neonatales**

Utilización de medicamentos fuera de ficha técnica y sin licencia en una Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales española, 371

### **Urgencias**

Encuesta de percepción del valor del fármaco de hospital en el servicio de urgencias, 357

### **Uso compasivo**

Efectividad y seguridad de los medicamentos antineoplásicos en situaciones especiales de uso, 382

### **Uso racional de medicamentos**

Centro Brasileño de Información sobre Medicamentos: estudio descriptivo de la calidad de la información 2010-2015, 334

### **Usos fuera de ficha técnica**

Evaluación de las prescripciones fuera de ficha técnica: perfil, evidencia y evolución, 458

### **Usos fuera de lo indicado**

Utilización de medicamentos fuera de ficha técnica y sin licencia en una Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales española, 371

### **Utilización de fármacos**

Evaluación de las prescripciones fuera de ficha técnica: perfil, evidencia y evolución, 458

### **VIH**

Desarrollo de un modelo de estratificación de atención farmacéutica destinado a pacientes VIH+, 346

### **VIH**

Influencia del ingreso hospitalario en la complejidad farmacoterapéutica de los pacientes VIH+, 518

### **Virus sincitial respiratorio**

Eficiencia de un protocolo de uso de palivizumab en pacientes prematuros, 169



# Farmacia HOSPITALARIA

Órgano oficial de expresión científica de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria

## ÍNDICE GENERAL (Vol. 41-2017)

### VOL. 41. ENERO-FEBRERO 2017. N.º 1

#### EDITORIAL

- **Prescripción inapropiada en personas mayores: hora de pasar a la acción,** 1  
*Alfonso J. Cruz-Jentoft*

#### ORIGINALES

- **Coste-eficacia del pemetrexed en combinación con cisplatino como tratamiento de primera línea en pacientes con cáncer de pulmón avanzado no microcítico ni escamoso en España,** 3  
*Jonathan González García, Fernando Gutiérrez Nicolás, Gloria Julia Nazco Casariego, Cristina Valcárcel Nazco, José Norberto Batista López, Juana Oramas Rodríguez*
- **Reducción de la fatiga por alertas en un sistema de prescripción electrónica asistida, mediante la metodología Lean Six Sigma,** 14  
*M.º Jesús Cuéllar Monreal, Jorge Reig Aguado, Isabel Font Noguera, José Luis Poveda Andrés*
- **Seguimiento farmacoterapéutico en pacientes en tratamiento con agentes biológicos por enfermedades sistémicas inflamatorias crónicas: acuerdo entre farmacéuticos hospitalarios para la recopilación estandarizada de un conjunto mínimo de datos,** 31  
*Miguel Ángel Calleja Hernández, Alicia Herrero Ambrosio, María Jesús Lamas Díaz, Julio Martínez Cutillas, José Luis Poveda Andrés, Belén Aragón*
- **Influencia del cambio de la guía farmacoterapéutica hospitalaria en la prescripción de inhibidores de la bomba de protones,** 49  
*Raquel Vázquez-Mourelle, Eduardo Carracedo-Martínez*
- **Sistema inteligente de MONitorización de la farmacoterapia antiviral en pacientes con hepatitis C crónica (SIMON-VC),** 68  
*Luis Margusino-Framiñán, Purificación Cid-Silva, Álvaro Mena-de-Cea, Ana Isabel Sanclaudio-Luhía, José Antonio Castro-Castro, Guillermo Vázquez-González, Isabel Martín-Herranz*

#### REVISIONES

- **Sistemas de información en farmacia clínica aplicados a la gestión y trazabilidad de la nutrición parenteral: revisión sistemática,** 89  
*Josefa Martínez Gabarrón, Javier Sanz-Valero, Carmina Wanden-Berghe*
- **Aspectos prácticos de la utilización de quimioterapia intratecal,** 105  
*Raquel Olmos-Jiménez, Alberto Espuny-Miró, Carlos Cárcelos-Rodríguez, María Sacramento Díaz-Carrasco*

#### CARTAS AL DIRECTOR

- **Criterios Beers versus STOPP. Posibles implicaciones de la adaptación española de los criterios de Beers,** 130  
*Josep Pastor Cano, Ana Aranda García, Juan José Gascón Cánovas, Víctor José Rausell Rausell, Mariana Tobaruela Soto*
- **Cidofovir intralesional en infección por el virus del papiloma humano en espacios interdignales,** 132  
*Núria Pi Sala, Anna Figueras Suriol, Elvira Ramió Montero*

#### OTROS

- **Revisores de originales publicados en 2016,** 134
- **Informe sobre el proceso editorial interno de la revista en 2016,** 136

### VOL. 41. MARZO-ABRIL 2017. N.º 2

#### ORIGINALES

- **Seguimiento farmacoterapéutico en pacientes con insuficiencia renal crónica,** 137  
*Dadier Antonio Arroyo Monterroza, José Francisco Castro Bolívar*
- **Monitorización terapéutica del tacrolimus en pacientes pediátricos trasplantados sujetos a conversión de marcas comerciales,** 150  
*Natalia Riva, Paulo Cáceres Guido, Nieves Licciardone, Oscar Imventarza, Marta Monteverde, Raquel Staciuk, Alberto Charroqui, Paula Schaiquevich*
- **Eficiencia de un protocolo de uso de palivizumab en pacientes prematuros,** 169  
*Yolanda Hernández-Gago, Marina Lombardero-Pin, Casilda Ortega de la Cruz, Pablo A. Maciuniak, Alicia Díez del Pino*
- **Neumonía comunitaria por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina en paciente crítico: revisión sistemática,** 187  
*Nuria Carballo, Marta de Antonio-Cuscó, Daniel Echeverría-Esnal, Sonia Luque, Esther Salas, Santiago Grau*
- **Estudio de adherencia y seguridad en pacientes a tratamiento con capecitabina,** 204  
*Francisca Fernández-Ribeiro, Rosario Olivera-Fernández, Carlos Crespo-Diz*
- **Desarrollo de un procedimiento para el manejo seguro de medicamentos peligrosos,** 222  
*Marisa Gaspar Carreño, Juan José Agún González, Rubén Achau Muñoz, Ana Cristina Cercos Lletí, Fátima Torrico Martín, José Cristóbal Sánchez Santos, Pedro Ramos*
- **Impacto de las nuevas recomendaciones de manipulación de medicamentos peligrosos en un servicio de farmacia,** 257  
*Beatriz G García-Alcántara, Catalina Perelló Alomar, Elena Moreno Centeno, Pilar Modamio, Eduardo L Mariño, Olga Delgado Sánchez*
- **Implantación de un sistema de e-Interconsulta entre un Servicio de Farmacia hospitalaria y unidades de farmacia de atención primaria del área sanitaria,** 270  
*Marta García-Queiruga, Luis Margusino-Framiñán, Isabel Martín-Herranz, Miguel Gutiérrez-Estoa, Judith Capitán-Guarnizo, Xosé Güeto-Rial, Alfredo Silva-Tojo*

#### COMUNICACIÓN BREVE

- **Evaluación de la efectividad y seguridad de fampridina,** 283  
*Beatriz Mejuto, Paloma Castellano, Concepción Castro, Luis Manuel López*

#### REVISIONES

- **Óxido nítrico inhalado en pacientes adultos con síndrome de distrés respiratorio agudo,** 292  
*José Ángel Monsalve-Naharro, Esther Domingo-Chiva, Sergio García Castillo, Pablo Cuesta-Montero, José María Jiménez-Vizuete*

#### CARTAS AL DIRECTOR

- **Debut diabético en paciente con hepatitis C en tratamiento con ledipasvir/sofosbuvir (Harvoni®), 313**  
*Sergio Vicente-Sánchez, Laura Menéndez Naranjo*
- **Toxicidad por warfarina al cambiar lopinavir/ritonavir por dolutegravir: a propósito de un caso, 315**  
*Ana Peláez-Pellicer, M.º Ángeles López-Montenegro Soria*

#### VOL. 41. MAYO-JUNIO 2017. N.º 3

#### ORIGINALES

- **Creación de una red virtual de antidotos entre los servicios de farmacia de los hospitales de Cataluña, 317**  
*Raquel Aguilar-Salmerón, Eurne Fernández de Gamarra-Martínez, Milagros García-Peláez, Antoni Broto-Sumalla, Lidia Martínez-Sánchez, Santiago Nogué-Xarau*
- **Centro Brasileño de Información sobre Medicamentos: estudio descriptivo de la calidad de la información 2010-2015, 334**  
*Pamela Alejandra Escalante-Saavedra, Gabriela Marques-Batista, Hellen Karoline Maniero, Rachel Bedatt-Silva, Dulce María Calvo-Barbado*
- **Desarrollo de un modelo de estratificación de atención farmacéutica destinado a pacientes VIH+, 346**  
*Ramón Morillo-Verdugo, José Manuel Martínez-Sesmero, Alicia Lázaro-López, Javier Sánchez-Rubio, Herminia Navarro-Aznárez, Monike de Miguel-Cascón*
- **Encuesta de percepción del valor del farmacéutico de hospital en el servicio de urgencias, 357**  
*Ángeles García-Martín, Charbel Maroun-Eid, Ainara Campino-Villegas, Belén Oliva, Alicia Herrero-Ambrosio, Manuel Quintana-Díaz*
- **Utilización de medicamentos fuera de ficha técnica y sin licencia en una Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales española, 371**  
*Vicente Arocas Casañ, Belén Cabezuelo Escribano, Beatriz Garrido-Corro, Pablo de la Cruz Murie, M.º José Blázquez Álvarez, M.º Amelia de la Rubia Nieto*
- **Efectividad y seguridad de los medicamentos antineoplásicos en situaciones especiales de uso, 382**  
*Cristina Arroyo Álvarez, Lourdes Rodríguez Pérez, María Eugenia Rodríguez Mateos, María José Martínez Bautista, Encarnación Benítez Rodríguez, José Manuel Baena-Cañada*
- **Patrones de prescripción de antimicrobianos en pacientes españoles con fibrosis quística: resultados de un estudio multicéntrico nacional, 391**  
*Juan de Dios Caballero, Rosa Girón, Rosa del Campo, Concepción Prados, María-Isabel Barrio, Antonio Salcedo, Rafael Cantón, the GEIFQ (Grupo Español para el Estudio de la Colonización/Infección Broncopulmonar en Fibrosis Quística)*

#### ARTÍCULO DE OPINIÓN

- **El porqué de un código de ética farmacéutica: Código Español de Ética Farmacéutica, 401**  
*Dolores Barreda Hernández, Ana Mulet Alberola, Diana González Bermejo, Enrique Soler Company*

#### REVISIÓN

- **Mirabegrón ¿un avance en el síndrome de vejiga hiperactiva?, 410**  
*Almudena Maestro Nombela, María José Almodóvar Carretón, Virginia Saavedra Quirós, Carlos Barreda Velázquez, Lucía Jamart Sánchez*

#### CARTAS AL DIRECTOR

- **Crisis addisoniana desencadenada por tacrolimus y trimetoprima en paciente con insuficiencia suprarrenal, 423**  
*Elena García Lobato, Claudia García Lobato, Susana Martín Clavo*
- **Tiosulfato sódico para el tratamiento de la calcifilaxia inducida por acenocumarol en un paciente sin enfermedad renal crónica, 425**  
*Elena Mateos Egido, Attenya Álamo Medina, Ana Cristina Ródenas Gálvez, Marina Lombardero Pin, Alicia Díez Del Pino.*

- **Rabdomiólisis asociada al tratamiento con telbivudina: a propósito de un caso, 428**  
*Almudena Mancebo-González, María José Peñalver Jara, Laura Menéndez Naranjo, Ana Patricia Navarro Egea*
- **Paciente joven diagnosticada de intoxicación por hidroxycloquinina, 431**  
*Cristóbal Gallego Muñoz, Luis Olmos Gutiérrez, Nieves Guerrero Navarro, Elisa Parra Alonso*
- **Hipoacusia asociada al tratamiento con paromomicina en un paciente con leishmaniasis visceral, 433**  
*David Furonos Araujo, Carmen Gallego Fernández, Rocío Asensi-Díez*

#### OTROS

- **61 Congreso de la SEFH. Los 5 mejores Casos Clínicos, 435**
  - **Ciclodextrina intratecal en el tratamiento de la enfermedad de Niemann Pick tipo C**
  - **Nutrición parenteral libre de aminoácidos ramificados para el manejo urgente de una descompensación grave de la enfermedad del jarabe de arce**
  - **Hipocalcemia secundaria a citrato y nutrición parenteral en la terapia de reemplazo renal continuo**
  - **Saturnismo por tratamiento con medicina ayurvédica**
  - **Complicaciones asociadas con medicamentos en un postoperatorio tórpido de trasplante hepático**

#### VOL. 41. JULIO-AGOSTO 2017. N.º 4

#### EDITORIAL

- **Avanzando hacia el JCR, 457**  
*Teresa Bermejo Vicedo*

#### ORIGINALES

- **Evaluación de las prescripciones fuera de ficha técnica: perfil, evidencia y evolución, 458**  
*Encarnación Blanco-Reina, Azucena Muñoz-García, Manuel Jesús Cárdenas-Aranzana, Ricardo Ocaña-Riola, José Ramón del Prado-Llergo*
- **Relación entre la complejidad farmacoterapéutica y la satisfacción del paciente con el tratamiento frente a la hepatitis C, 470**  
*María de las Aguas Robustillo Cortés, Carmen Victoria Almeida González, Ramón Morillo Verdugo*
- **Impacto de un programa de optimización de antimicrobianos sobre el paciente crítico hematológico, 479**  
*Jesús Ruiz-Ramos, Juan Frasset, José Luis Poveda-Andrés, Eva Romá, Miguel Salavert-Lleti, Álvaro Castellanos, Paula Ramírez*
- **Grado de implantación tecnológica en el manejo de quimioterapia intravenosa en los hospitales de la Comunidad de Madrid, 488**  
*Belén Ortiz-Martín, Silvia Peña-Cabía*
- **Abordaje interdisciplinar de la gestión de productos sanitarios en el ámbito sociosanitario, 497**  
*Isabel Quintana Vargas, Ana Moreno Miralles, Mónica Tomás Madrid, Marta Monleón Ruiz, Antonio Montero Bau, Juan Francisco Peris Martí*
- **Calidad del registro de problemas relacionados con los medicamentos en una base de datos de notificación voluntaria de eventos adversos, 508**  
*María Teresa Aznar-Saliente, Laura Roca-Aznar, Amparo Talens-Bolós, Paola Herraiz-Robles, Manuel Bonete-Sánchez, Laia Pons-Martínez, Borja Marcos-Ribes*
- **Influencia del ingreso hospitalario en la complejidad farmacoterapéutica de los pacientes VIH+, 518**  
*María de las Aguas Robustillo Cortés, Ramón Morillo Verdugo, Esther María Barreiro Fernández, Ascensión Pavón Plata, Patricia Monje Agudo*

#### ORIGINALES BREVES

- **Seguimiento farmacocinético del tratamiento crónico con digoxina desde Atención Primaria, 527**  
*Emma M García-Iranzo, Francisco J Rodríguez-Lucena, Carmen Matoses-Chirivella, Ana García-Monsalve, Ana Cristina Murcia-López, Andrés Navarro-Ruiz*

- **Indicadores de calidad de tecnologías aplicadas a la farmacia hospitalaria**, 533

Eva Negro Vega, Ana María Álvarez Díaz,  
María Queral Gorgas-Torner, Carmen Encinas Barrios,  
Amelia de la Rubia Nieto, the TECNO Work Group of the SEFH

#### REVISIONES

- **Sarcopenia: ¿qué tiene que saber un farmacéutico?**, 543

Alfonso J. Cruz-Jentoft

#### ARTÍCULO ESPECIAL

- **Docetaxel en el cáncer de próstata avanzado hormonosensible; Informe de evaluación GENESIS-SEFH**, 550

Juan Carlos García de Paredes Esteban, Emilio Jesús Alegre del Rey,  
Rocío Asensi Díez

#### CASOS CLÍNICOS

- **Reacción paradójica psoriaforme por infliximab**, 559  
Lorena De Agustín Sierra, Laura Corregidor Luna,  
Esther Legaria Gaztambide, Ángel Luis Salcedo Mingoarranz,  
Beatriz Santos Mena, Benito García Díaz
- **Hepatitis tóxica por linagliptina**, 561  
Emma Bartolomé-García, Sira Sanz-Márquez,  
Montserrat Pérez-Encinas
- **Asistolia tras la administración de regadenosón en un estudio de imagen de perfusión miocárdica**, 563  
Daniel Briegas Morera, Susana Martín Clavo,  
María José Estepa Alonso, Juan Francisco Rangel Mayoral
- **Concentraciones sanguíneas infraterapéuticas de everólimus asociado al consumo de caramelos con extracto de hipérico (*Hypericum perforatum* o hierba de San Juan)**, 565  
Héctor Cristóbal Gutiérrez, Virginia Martínez Callejo,  
Ana María García de la Paz, David Gómez Gómez,  
María Ochagavía Sufategui, Marta Valero Domínguez,  
M.º de las Mercedes Colorado Araujo, Elena Vejo Puente

#### CARTAS AL DIRECTOR

- **Deprescripción, ¿de qué estamos hablando?**, 567  
Marta Gutiérrez-Valencia, Nicolás Martínez-Velilla
- **Calcifilaxis no urémica mediada por acenocumarol**, 569  
Francisco Ignacio Torres-Bondía, Federico Javier Parada-Saavedra,  
Josep Manel Fernández-Armenteros,  
Joan Antoni Schoenenberger-Arnaiz
- **¿Podemos hablar de la existencia de "productos sanitarios peligrosos"?**, 571  
Rubén Achau Muñoz, Marisa Gaspar Carreño, Ana Ponce Sillas,  
Juan Francisco Márquez Peiró, Juan José Agún González,  
José Cristóbal Santos Sánchez

### VOL. 41. SEPTIEMBRE-OCTUBRE 2017. N.º 5

#### EDITORIAL

- **Una nueva estrategia de prevención del VIH: estamos PrEParados**, 573  
Ramón Morillo Verdugo, Javier Sánchez-Rubio Ferrández

#### ORIGINALES

- **Estudio coste-eficiencia de sistemas cerrados para la preparación de agentes antineoplásicos**, 575  
Gloria Calzado-Gómez, Gloria Julia Nazco-Casariago,  
María Micaela Viña-Romero, Fernando Gutiérrez-Nicolás
- **Adecuación del tratamiento con canaglifozina tras alerta de farmacovigilancia en un área de gestión sanitaria**, 583  
Mercedes Manzano-García, Carmen Saborido-Cansino,  
María Isabel Guzmán-Ramos, María Rosa Cantudo-Cuenca,  
Ana Sánchez-Pedrosa
- **Uso de medicina complementaria en pacientes oncológicos sometidos a tratamiento quimioterápico intravenoso**, 589  
Regina Juanbeltz, María Dolores Pérez-Fernández, Bianka Tirapu,  
Ruth Vera, Susana de la Cruz, María Teresa Sarobe

- **Análisis de coste-utilidad de la combinación a dosis fijas de dolutegravir/abacavir/lamivudina como tratamiento inicial de pacientes con VIH + en España**, 601

Santiago Moreno Guillén, Juan Emilio Losa García,  
Juan Berenguer Berenguer, José Manuel Martínez Sesmero,  
Santiago Cenoz Gomis, Ruth Graefehain,  
David López Sánchez-Cambroner, Francisco Javier Parrondo García

#### ORIGINALES BREVES

- **Evaluación de la toxicidad tras la administración de quimioterapia triple intratecal estandarizada en pacientes onco-hematológicos adultos**, 611  
Raquel Olmos-Jiménez, María Sacramento Díaz-Carrasco,  
Valentín Cabañas-Perianes, Manuel Valderrey Pulido,  
Alberto Espuny-Miró
- **Polifarmacia e interacciones farmacológicas potenciales en una población envejecida con infección por el VIH**, 618  
Carla Bastida, Ana Grau, Mónica Márquez, Montse Tuset,  
Elisa De Lazzari, Esteban Martínez, Josep María Gatell

#### REVISIONES

- **Revisión de la estabilidad química del ondansetrón con otros medicamentos en mezclas de administración parenteral**, 625  
Gabriel Estan-Cerezo, Inmaculada Jiménez-Pulido,  
Francisco José Rodríguez-Lucena, Carmen Matoses Chirivella,  
Leticia Soriano-Irigaray, Andrés Navarro-Ruiz
- **Profilaxis preexposición (PrEP) frente al VIH: eficacia, seguridad e incertidumbres**, 630  
Matilde Sánchez Conde, María Jesús Vivancos,  
Santiago Moreno Guillén

#### CASOS CLÍNICOS

- **Tiosulfato sódico a bajas dosis en el tratamiento de la arteriopatía urémica calcificante**, 638  
Jose Carlos de Miguel Bouzas, Eva Castro Tubío,  
Lucía Villamayor Blanco
- **Paciente joven diagnosticada de intoxicación grave por hojas de tejo**, 640  
Cristóbal Gallego Muñoz, Nieves Guerrero Navarro,  
Elisa del Pilar Torres Barrera, Luis Olmos Gutiérrez
- **Dalbavancina en el tratamiento de la infección de piel y tejidos blandos**, 642  
Ana Candela Fajardo, Elena Urbieto Sanz, Cristóbal Gallego Muñoz
- **Trombopenia severa inducida por imipenem: una asociación poco frecuente**, 644  
María del Mar Herráez-Albendea, Marta Arteta-Jiménez

#### CARTAS AL DIRECTOR

- **Nueva formulación de neomicina y estreptomina para la descontaminación digestiva de *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasas**, 646  
Julia López-Santamaría Donoso, Isabel Viguera Guerra
- **Desarrollo de la herramienta web *Anticholinergic Burden Calculator***, 647  
Ángela Villalba-Moreno, Eva Rocío Alfaro-Lara,  
Susana Sánchez-Fidalgo, María Dolores Nieto-Martín,  
Bernardo Santos-Ramos
- **Trazabilidad de medicamentos oncohematológicos a través de códigos de captura de datos**, 649  
Belén Escudero-Vilaplana, Marta Manso-Manrique,  
Elena García-Sanz, Amelia Sánchez-Guerrero

#### OTROS

- **61.º Congreso de la SEFH; los mejores Casos Clínicos (Segunda parte)**, 651  
– **Uso de bevacizumab para el tratamiento de la epistaxis en telangiectasia hemorrágica hereditaria: a propósito de un caso**  
Virginia Merino Martín, Alejandro Bernalte Sesé,  
Javier Milara Payá

– Hemorragia profusa en paciente quirúrgica por posible interacción de escitalopram con té verde

Amaya Echeverría Gorriti, Marta Luri Fernández de Manzanos, Irati Irigoyen Rodríguez, Ane Gutiérrez Lizarazu, Ana Ortega Eslava, Irene Aquerreta González

– Necrosis avascular de cadera asociada a everolimus

Rocío Pellejero Jiménez, María Serrano Alonso, Irati Irigoyen Rodríguez, Marta Luri Fernández de Manzanos, Amaya Echeverría Gorriti, Ane Gutiérrez Lizarazu

**VOL. 41. NOVIEMBRE-DICIEMBRE 2017. N.º 6**

**EDITORIAL**

- **Presente y futuro de la farmacia hospitalaria en Latinoamérica**, 659  
 Marcela Noemi Rousseau

**ORIGINALES**

- **Implantación de Consultas Externas Monográficas de Atención Farmacéutica en un Servicio de Farmacia Hospitalaria**, 660  
 Luis Margusino-Framiñán, Purificación Cid-Silva, Cristina Martínez-Roca, Marta García-Queiruga, Elena Fernández-Gabriel, María Mateos-Salvador, María Teresa Rabuñal-Álvarez, María Isaura Pedreira-Vázquez, Isabel Martín-Herranz
- **Factores predictivos de hiperglucemia en adultos hospitalizados con nutrición parenteral total**, 667  
 Teresa García Martínez, Belén Montañes Pauls, Ana María Vicedo Cabrera, Carla Liñana Granell, Raul Ferrando Piqueres
- **Análisis modal de fallos y efectos de la utilización de jeringas orales para administrar medicamentos líquidos**, 674  
 Jesús María Aranz-Andrés, Teresa Bermejo-Vicedo, Isabel Muñoz-Ojeda, Eva Delgado-Silveira, Sonia Chamorro-Rubio, Ángeles Fernández-Puentes, Marta García-Collía, Eva María Guerra-Alia

• **Hidrogel oftálmico de cisteamina para el tratamiento de la cistinosis ocular**, 678

Anxo Fernández-Ferreiro, Andrea Luaces-Rodríguez, Victoria Díaz-Tomé, María Gil-Martínez, María Teresa Rodríguez Ares, Rosario Touriño Peralba, José Blanco-Méndez, Miguel González-Barcia, Francisco Javier Otero-Espinar, María Jesús Lamas

**ARTÍCULO ESPECIAL**

- **Propuesta para la creación de una Estrategia Nacional sobre Medicina de Precisión en Cáncer: posicionamiento de la SEOM, SEAP y SEFH**, 688  
 Pilar Garrido, Azucena Aldaz, Miguel Ángel Calleja, Enrique de Álava, María Jesús Lamas, Miguel Martín, Xavier Matías-Guiu, José Palacios, Ruth Vera

**CASO CLÍNICO**

- **Coriocarcinoma: a propósito de un caso**, 692  
 Celia Aparicio-Rubio, Eva Hernández-Lorente, Corina Escoin-Pérez

**CARTAS AL DIRECTOR**

- **Bleomicina, cuando los miligramos no hacen referencia al peso**, 694  
 Álvaro Fernández-Ferreiro, Miguel Al Kassam-Martínez
- **Controversias sobre el mecanismo del levonorgestrel postcoital: pruebas a partir de la disminución de embarazos**, 696  
 Emilio J. Alegre-del Rey, Silvia Fénix-Caballero, Jorge Díaz-Navarro
- **Desprescripción: guiando su definición**, 698  
 Aitana Rodríguez-Pérez, Bernardo Santos-Ramos, Eva Rocío Alfaro-Lara

**FE DE ERRORES**

- **«Polypharmacy and potential drug-drug interactions in an HIV-infected elderly population»**, 700  
 Carla Bastida, Ana Grau, Mónica Márquez, Montse Tuset, Elisa De Lazzari, Esteban Martínez, Josep María Gatell
- **Índice Anual**, 701

**FIN DEL VOLUMEN 41**