



# Farmacia HOSPITALARIA

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

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

## Directora

Dra. Guadalupe Piñeiro Corrales

## Director Asociado

Dr. Rafael Ferriols Lisart

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

D. Miguel Ángel Calleja Hernández

## Comité Asesor

Dra. M<sup>a</sup> José Otero López

Dr. Eduardo López Briz

Dra. Olga Delgado Sánchez

Dra. Rosario Olivera Fernández

Dra. Azucena Aldaz Pastor

Dr. José Manuel Martínez Sesmero

Dr. Ramón Morillo Verdugo

Dra. M<sup>a</sup> Jesús Lamas

Dr. Benito García Díaz

Dr. Javier Sáez de la Fuente

Dr. Álvaro Giménez Manzorro

## Consejo de Redacción

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

FARMACIA HOSPITALARIA

Correo electrónico: farmhosp@sefh.es

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

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



## Edición y Administración

AULA MÉDICA EDICIONES (Grupo Aula Médica, S.L.)

### OFICINA

Paseo del Pintor Rosales, 26  
28008 Madrid  
Tel.: 913 576 609 - Fax: 913 576 521  
[www.grupoaulamedica.com](http://www.grupoaulamedica.com)

Dep. Legal: M-39.835-2012

© AULA MÉDICA EDICIONES (Grupo Aula Médica, S.L.) 2013

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

Copyright 2013 Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH).

Farmacia Hospitalaria se distribuye exclusivamente entre los profesionales de la Salud.

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

## Suscripción y pedidos

AULA MÉDICA EDICIONES (Grupo Aula Médica, S.L.)

### Tarifas de suscripción:

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

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

[www.grupoaulamedica.com](http://www.grupoaulamedica.com)

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



# Farmacia HOSPITALARIA

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

JUNTA DE GOBIERNO  
SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACIA HOSPITALARIA

**Presidente**

D. José Luis Poveda Andrés

**Vicepresidente**

D. Miguel Ángel Calleja Hernández

**Tesorera**

Dña. María Inmaculada Torre Lloveras

**Secretaria**

Dña. Montserrat Pérez Encinas

**Delegado Autonómico Andalucía**

D. Ramón Morillo Verdugo

**Delegado Autonómico Aragón**

Dña. Reyes Abad Sazatornil

**Delegado Autonómico Baleares**

Dña. Iciar Martínez López

**Delegado Autonómico Canarias**

D. Héctor Alonso Ramos

**Delegado Autonómico Cantabria**

Dña. Teresa Giménez Poderós

**Delegado Autonómico Castilla y León**

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

**Delegado Autonómico Castilla-La Mancha**

Dña. Milagro Hernández Sansalvador

**Delegado Autonómico Cataluña**

Dña. Elvira Gea Rodríguez

**Delegado Autonómico Comunidad de Madrid**

Dña. Eva María Negro Vega

**Delegado Autonómico Comunidad de Murcia**

Dña. Carmen Mira Sirvent

**Delegado Autonómico Comunidad Valenciana**

D. José Luis Marco Garbayo

**Delegado Autonómico Extremadura**

D. Luis Carlos Fernández Lisón

**Delegado Autonómico Galicia**

Dña. Guadalupe Piñeiro Corrales

**Delegado Autonómico La Rioja**

Dña. Rebeca Apiñaniz Apiñaniz

**Delegado Autonómico Navarra**

Dña. Azucena Aldaz Pastor

**Delegado Autonómico País Vasco**

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

**Delegado Autonómico Principado de Asturias**

Dña. Ana Lozano Blázquez

**Vocal de Residentes**

D. Juan Enrique Martínez de la Plata



# Farmacia HOSPITALARIA

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

## Sumario

Volumen 37. Número 1.  
Enero-Febrero 2013

### Editorial

- 1 Hacia un nuevo modelo de práctica asistencial en la atención farmacéutica al paciente VIH+  
*Ramón Morillo Verdugo, Aitziber Illaro Uranga y Luis Marguino Framinan*

### Originales

- 4 Evaluación de la estabilidad de un jarabe de hidrato de cloral al 7% en envases mono y multidosis bajo condiciones ambiente y de refrigeración  
*C. Bustos-Fierro, M. E. Olivera, P. G. Manzo y Álvaro K. Jiménez-Kairuz*
- 10 Estudio de estabilidad de tiaprida en disolución para administración en perfusión intravenosa continua  
*Francisco Mendoza Otero*
- 15 Indicadores de monitorización del proceso de soporte nutricional especializado  
*Mariola Sirvent, María Victoria Calvo, María Sagalés, Isaura Rodríguez-Penín, Mercedes Cervera, Guadalupe Piñeiro, Sonsoles García-Rodicio, Pilar Gomís, Isabel Caba, Amparo Vázquez, María E. Gómez y Luis Pedraza*
- 27 Incidencia de trombocitopenia inducida por fármacos en pacientes hospitalizados  
*Raquel Seco-Melantuche, Olga Delgado-Sánchez y Laura Álvarez-Arroyo*
- 35 Seguimiento de parámetros analíticos en pacientes de medicina  
*Aurelio Cabello-Muriel, Elena Urbieto-Sanz, Carles Iniesta-Navalón, Celia García-Molina, Lorena Rentero-Redondo y Teresa Antequera-Lardón*
- 41 Utilización de recursos sanitarios y costes asociados a la fasciectomía en la enfermedad de Dupuytren en España  
*Marina de Salas-Cansado, María Belén Ruiz Antorán, Elena Ramírez, Antonio Dudley, y el grupo colaborativo*
- 50 Conocimiento del coste de los tratamientos dispensados desde el servicio de farmacia hospitalaria y percepción del estado de salud  
*Paula García Llopis, Belén Quintana Vergara, M<sup>a</sup> Isabel Vicente Valor, M<sup>a</sup> Jesús López Tinoco, J. Adrià BARGUES Ruíz y Agustín Sánchez Alcaraz*
- 59 Impacto económico de la resolución de problemas relacionados con medicamentos en un servicio de urgencias  
*Marisol Ucha-Samartín, A. Pichel- Loureiro, C. Vázquez-López, M. Álvarez Payero, D. Pérez Parente, N. Martínez-López de Castro*

### Revisión

- 65 La notificación directa por los pacientes de reacciones adversas a medicamentos en España  
*M. Esther Salgueiro, Francisco J. Jimeno, Carmelo Aguirre, Montserrat García, Lucía Ordoñez y Gloria Manwo*

## Sumario (cont.)

Volumen 37. Número 1.  
Enero-Febrero 2013

### Casos clínicos

- 72 Interacción farmacológica mortal entre 5-fluorouracilo y brivudina  
*V. García Fernández, M. Garrido Arévalo, E. Labrada González  
y F.J. Hidalgo Correas*

### Cartas al Director

- 74 Carta al director  
*Flor Alvarez de Toledo*
- 75 Carta al director  
*N. Román González, A. Quintana Holgado y M. P. Jiménez Hernández*
- 77 Comentarios acerca de un editorial relativo a vinflunina  
*José Manuel López Vega y Emilio Esteban González*
- 78 Experiencia de un Servicio de Farmacia Hospitalario en la participación de un ensayo clínico independiente de la Industria Farmacéutica, elaborando y distribuyendo la medicación en investigación  
*Beatriz Bermejo Lorero y Rosario Luque Infantes*
- 79 Concentraciones séricas valle de ácido valproico estimadas a partir de concentraciones 12 horas post-dosis en pacientes tratados con Depakine® Crono  
*N. Lampón y José Carlos Tutor*
- 81 Necrolisis epidérmica tóxica por alopurinol. A propósito de un caso  
*Ana Gomez-Lobon, Nuria Galan Ramos y Rosa Gastaldo Simeon*
- 83 Comentario al artículo: «Programa de atención farmacéutica en pacientes con enfermedades crónicas»  
*B. Santos-Ramos, M. Galván-Banqueri y M. Ollero-Baturone*



# Farmacia HOSPITALARIA

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

## Contents

Volume 37. Number 1.  
January-February 2013

### Editorial

- 1 Towards a new model of health care delivery in pharmaceutical care to the HIV+ patient  
*Ramón Morillo Verdugo, Aitziber Illaro Uranga and Luis Margusino Framinan*

### Originals

- 4 Stability evaluation of 7 % chloral hydrate syrup contained in mono and multi-dose bottles under room and refrigeration conditions  
*C. Bustos-Fierro, M. E. Olivera, P. G. Manzo and Álvaro K. Jimenez-Kairuz*
- 10 Assessment of a Tiapride solution for its administration through continuous intravenous perfusion  
*Francisco Mendoza Otero*
- 15 Indicators monitoring the process of specialized nutritional support  
*Mariola Sirvent, María Victoria Calvo, María Sagalés, Isaura Rodríguez-Penín, Mercedes Cervera, Guadalupe Piñeiro, Sonsoles García-Rodicio, Pilar Gomís, Isabel Caba, Amparo Vázquez, María E. Gómez and Luis Pedraza*
- 27 Incidence of drug-induced thrombocytopenia in hospitalized patients  
*Raquel Seco-Melantuche, Olga Delgado-Sánchez and Laura Álvarez-Arroyo*
- 35 Follow-up of analytical parameters in Internal Medicine patients to detect adverse events  
*Aurelio Cabello-Muriel, Elena Urbietta-Sanz, Carles Iniesta-Navalón, Celia García-Molina, Lorena Rentero-Redondo and Teresa Antequera-Lardón*
- 41 Utilization of health care resources and cost associated to fasciectomy in Dupuytren's disease in Spain  
*Marina de Salas-Cansado, María Belén Ruiz Antorán, Elena Ramírez, Antonio Dudley, and el grupo colaborativo*
- 50 Knowledge of the cost of the treatments delivered from the Hospital Pharmacy Department and perception of the health status  
*Paula García Llopis, Belén Quintana Vergara, M<sup>a</sup> Isabel Vicente Valor, M<sup>a</sup> Jesús López Tinoco, J. Adrià BARGUES Ruíz and Agustín Sánchez Alcaraz*
- 59 Economic impact of the resolution of medicines-related problems at an Emergency Department  
*Marisol Ucha-Samartín, A. Pichel- Loureiro, C. Vázquez-López, M. Álvarez Payero, D. Pérez Parente, N. Martínez-López de Castro*

### Review

- 65 Direct reporting by patients of adverse drug reactions in Spain  
*M. Esther Salgueiro, Francisco J. Jimeno, Carmelo Aguirre, Montserrat García, Lucía Ordoñez and Gloria Manso*

## Contents *(cont.)*

Volume 37. Number 1.  
January-February 2013

### Clinical cases

- 72 Fatal drug-drug interaction between 5-fluorouracil and brivudine  
*V. García Fernández, M. Garrido Arévalo, E. Labrada González  
y E.J. Hidalgo Correas*

### Letters to the editor

- 74 Letters to the Editor  
*Flor Alvarez de Toledo*
- 75 Letters to the Editor  
*N. Román González, A. Quintana Holgado and M. P. Jiménez Hernández*
- 77 Comments to an Editorial on Vinflunine  
*José Manuel López Vega y Emilio Esteban González*
- 78 Experience on the participation of a Hospital Pharmacy Department in a pharmaceutical company-derived clinical trial by elaborating and distributing the investigational medical product  
*Beatriz Bermejo Lorero and Rosario Luque Infantes*
- 79 Valproic acid serum through concentrations estimated from 12 hours post-dose concentrations in patients treated with Depakine® Crono  
*N. Lampón and José Carlos Tutor*
- 81 Toxic epidermal necrolysis. A report of a case  
*Ana Gomez-Lobon, Nuria Galan Ramos and Rosa Gastaldo Simeon*
- 83 Comment to the article: «Program of pharmacy care in patients with chronic diseases»  
*B. Santos-Ramos, M. Galván-Banqueri and M. Ollero-Baturone*

## EDITORIAL

# Hacia un nuevo modelo de práctica asistencial en la atención farmacéutica al paciente VIH+

Ramón Morillo Verdugo<sup>1\*</sup>, Aitziber Illaro Uranga<sup>2</sup> y Luis Margusino Framinan<sup>3</sup> en representación del grupo de trabajo de Atención Farmacéutica al paciente VIH de la SEFH

*<sup>1</sup>Especialista en Farmacia Hospitalaria, Facultativo Especialista de Área, Unidad de Gestión Clínica de Farmacia, Hospital Universitario de Valme, Sevilla. <sup>2</sup>Especialista en Farmacia Hospitalaria, Facultativo Especialista de Área, Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander. <sup>3</sup>Especialista en Farmacia Hospitalaria, Facultativo Especialista de Área, Servicio de Farmacia, Hospital Juan Canalejo, A Coruña.*

La evolución de la infección por VIH ha sido francamente espectacular. Pese al incalculable valor de la pérdida de vidas humanas que esta pandemia se ha cobrado en los últimos 30 años, el lado más positivo que ha generado esta infección ha sido la incomparable movilización de recursos políticos, financieros y humanos en todo el planeta. Ningún desafío al desarrollo mundial ha originado un nivel tan alto de compromiso y liderazgo por parte de las organizaciones gubernamentales<sup>1</sup>. Fruto de ello, la investigación desarrollada durante estos 30 años ha sido brillante. Como muestra, podemos afirmar, sin ningún complejo, que el VIH es el mejor conocido de todos los virus y que esta enfermedad es, desde hace unos años, una patología considerada crónica. Debido en gran parte a este hecho, a las rápidas modificaciones derivadas de los ensayos clínicos y a la disponibilidad de un número más elevado de fármacos, el tratamiento de esta infección se considera extremadamente complejo y sujeto a numerosos e incesantes cambios.

Paralelamente a este desarrollo, la definición y desarrollo de la Atención Farmacéutica (AF) al paciente VIH+ se ha ido amoldando a los cambios existentes a nivel asistencial y farmacoterapéutico, llegando a ser a día de hoy un elemento clave en la actividad de la mayoría de centros hospitalarios en nuestro país<sup>2</sup>.

El nivel actual de la AF en España es aceptable, aunque dista aún de alcanzar los niveles de calidad y, sobre todo, homogeneidad, deseables<sup>3-5</sup>. En este sentido, el actual desarrollo del proyecto ORIGEN nos dará la ins-

tantánea básica para sentar las bases de la mejora estructural, asistencial y de procesos de mejora de cara al futuro.

Pese a los esfuerzos realizados y las recompensas obtenidas durante los últimos años, debemos ser autocríticos para seguir mejorando. Indudablemente, hemos trabajado con diferentes lastres que han minado la posibilidad de maximizar nuestra aportación en este tipo de pacientes. Entre ellos destacan: falta de personal y, como consecuencia, de tiempo de dedicación, de automatismos y expansión de la incorporación del desarrollo tecnológico necesario, escasa capacidad de liderazgo para catalizar los cambios necesarios a nuestro favor, resistencia al cambio dentro del propio staff de la farmacia, insuficiente disposición para generar nuestras propias evidencias y, desde la perspectiva externa, la escasa habilidad para vender el valor profesional añadido de nuestra profesión hacia la provisión de un manejo de la farmacoterapia por parte del paciente de alta calidad.

Ni que decir tiene que estas carencias profesionales, repercuten indudablemente en la eficiencia de nuestro sistema sanitario. Si a eso le sumamos la perspectiva de los pacientes, donde podemos afirmar que todos tienen el derecho a disponer de una AF de calidad y adecuada a su nivel de enfermedad, podemos afirmar que el modelo actual, presente en la mayoría de centros hospitalarios, ya ha tocado techo.

Estas inquietudes no son exclusivas de nuestro ámbito. Recientemente se ha publicado el documento de reco-

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ralejandromorillo.sspa@juntadeandalucia.es (Ramón Morillo Verdugo).

mendaciones de la ASHP para la mejora del modelo de práctica farmacéutica donde se recogen muchas de estas preocupaciones<sup>6</sup>. Aunque este documento no constituye unas directrices profesionales institucionales, si que esta sirviendo para desarrollar futuras implicaciones y revisión de las políticas de actividad farmacéutica en los Servicios de Farmacia Hospitalarios americanos. En España la iniciativa 2020 marcará la hoja de ruta para incrementar nuestra participación en la optimización de la farmacoterapia individualizada.

Es indudable reconocer que en la presente década los Servicios de Farmacia Hospitalaria estarán sometidos a presiones cada vez mas intensas para lograr ser mas eficientes, pero también se nos exigirá liderar las políticas de mejora de los estándares de calidad.

Desde esta perspectiva, los elementos esenciales para el modelo de práctica farmacéutica en torno al paciente VIH+ en el futuro pasan indudablemente por tres factores: la adaptación al cambio, la innovación y la expansión de nuestras actividades.

Pero para llegar a ello, lo primero que debemos hacer es redefinir la propia filosofía de la AF al paciente VIH+, orientándola hacia la identificación de responsabilidades sobre poblaciones globales, especialmente las de alto riesgo de problemas relacionados con los medicamentos o morbi-mortalidad inducida por su propia enfermedad<sup>7</sup>. Ello pasa pues, por redefinir el alcance de nuestra practica asistencial, incluyendo un núcleo de competencias básico e ineludibles.

En segundo lugar, los procesos de AF necesitan ser expandidos para incluir el diseño de una practica asistencial homogénea que facilite el proceso de selección de pacientes y priorización de los servicios profesionales del farmacéutico. La clásica definición de la AF en general y del modelo asistencial al paciente VIH en particular no articula los pasos a seguir para establecer esa estratificación. Proporcionar AF en base a la priorización de pacientes, usando un índice de complejidad del tratamiento que incluya factores relacionados con la enfermedad, numero de comedición y comorbilidades es ya una obligación. El proyecto PREDICTOR<sup>8</sup> es el primer paso hacia esta dirección y debe ser, desde este momento y hasta que se mejore, una herramienta imprescindible para el seguimiento farmacoterapeutico de nuestros pacientes.

Por tanto, en este nuevo paradigma, se generaría una responsabilidad no ya a titulo individual sino para cohortes enteras de pacientes dentro de un programa integral e integrado de AF mas allá del actual sistema existente de atención en «primera visita-cambios de tratamiento».

El foco, por tanto, pasaría a estar en cuatro elementos claves del sistema. Los clásicos y conocidos: el paciente (y su nueva percepción), el sistema sanitario-profesionales de la salud (y nosotros como lideres del proceso farmacoterapeutico) y dos que irrumpen cada vez con mas fuerza: las tecnologías de la información y comunicación y, por último, el espacio profesional compartido, a

través de la potenciación de alianzas y las sinergias estratégicas.

El perfil de paciente que se incorpora al tratamiento y, por tanto, a los servicios de farmacia ha cambiado, pasando a ser un patrón de paciente mas joven y de nivel formativo mas elevado, mas acostumbrado a manejar las nuevas tecnologías. Este hecho nos obliga a un compromiso mutuo. Por nuestra parte, estamos obligados a establecer una permanente incorporación de las nuevas herramientas de intercomunicación con los mismos y, por parte de los pacientes, el de hacerles asumir su cuotas de responsabilidad y solidaridad que han de estar presentes para reforzar el vínculo con nuestra profesión, modulando sus expectativas individuales y propiciando la participación en la mejora de nuestra actividad, bien a titulo individual o asociados. Algunas experiencias como las del «Hospital Virtual» del Clinic de Barcelona ya hablan del posible éxito de estas iniciativas<sup>9</sup>.

Por otra parte, para los pacientes que ya nos conocen, el desafío que tenemos que afrontar no es el de la AF al paciente VIH+ como enfermedad crónica aislada, sino el de paciente en situación de cronicidad, como concepto más amplio que excede los límites tradicionales de la AF establecida clásicamente y centrada en una única patología<sup>10</sup>. No se trata ya de dispensar tratamientos para una enfermedad aislada, sino de dar respuestas globales y de necesidades de adaptación al medio sanitario de personas cada vez mas capaces de tomar sus propias decisiones y ser mas exigentes con su farmacéutico.

Desde la perspectiva del sistema sanitario nuestro papel pasa por disminuir la incidencia y la mortalidad prematura por complicaciones derivadas de la enfermedad, mejorando el control de los factores de riesgo asociados a la farmacoterapia que las propician. Mejorar la calidad de vida de los pacientes favoreciendo un mayor nivel de autonomía funcional y social y ofertando un modelo asistencial adaptado a este hecho (potenciación del acto único etc). Propiciar la responsabilidad y la solidaridad social e individual para la mejora del estado de salud de los pacientes ayudando a la participación e implicación activa de su tratamiento mejorando así la eficiencia de los tratamientos prescritos. Asegurar una visión global, desde el paciente al medicamento y no a la inversa y un abordaje integral en cada una de las fases de la historia natural de la enfermedad. Evaluar nuestras intervenciones de salud realizadas y garantizar la efectividad clínica y la eficiencia de las mismas y garantizar la formación adecuada, orientada a la adquisición y mantenimiento de competencias.

Por tanto, una línea prioritaria a partir de este momento, es la de impulsar el desarrollo de funcionalidades en los sistemas de información clínica que permitan, a cada farmacéutico de hospital, monitorizar los resultados clínicos, el cumplimiento de objetivos asistenciales y preventivos, así como estratificar a sus pacientes según sus necesidades e impulsar funcionalidades que permitan interaccionar con los pacientes, registrar sus autocontroles,

recibir mensajes de salud y acceder a todos los servicios del sistema sanitario globalmente.

Por último, urge generar un cambio de actitud. Priorizar e incorporar en todas los Servicios de Farmacia la implantación del modelo de AF como el propuesto, requiere garantizar la generación de alianzas intra e interhospitalarias y la creación de espacios compartidos, olvidando la visión local y unicéntrica, tanto a nivel farmacéutico como con el resto de profesionales de la salud, con vistas a establecer un permanente desarrollo de nuestra profesión en las cotas más altas de calidad.

## Bibliografía

1. Declaración Política sobre el VIH/SIDA: intensificación de nuestro esfuerzo para eliminar el VIH/SIDA. Disponible en: [http://www.un.org/ga/search/view\\_doc.asp?symbol=A/65/L.77&referer=/english/&Lang=S](http://www.un.org/ga/search/view_doc.asp?symbol=A/65/L.77&referer=/english/&Lang=S). [Consultado el 04-04-2012].
2. Codina C, Delgado O. Recomendaciones para desarrollar un programa de atención farmacéutica al paciente VIH. Disponible en: [http://www.sefh.es/sefhdescargas/archivos/Paciente\\_VIH.pdf](http://www.sefh.es/sefhdescargas/archivos/Paciente_VIH.pdf). [Consultado el 04-04-2012].
3. Ibarra Barraeta O, Ortega Valín L, en representación del Grupo VIH de la SEFH. Encuesta de la situación de la atención farmacéutica en el paciente con VIH en España Farm Hosp. 2008;32(3):170-7.
4. Ortega Valín L. Atención farmacéutica al paciente VIH: papel del grupo VIH-SEFH. Farm Hosp. 2004;28:80-4.
5. Morillo Verdugo R, Serrano López de las Hazas J, en representación del Grupo de Atención Farmacéutica al paciente VIH de la SEFH. Una década del grupo VIH-SEFH: evaluando el progreso, identificando obstáculos y renovando el compromiso. Farm Hosp. 2010;34(5):215-7.
6. The consensus of the pharmacy practice model summit Am J Health-Syst Pharm. 2011;68:1148-52.
7. David F Blackburn DF, Yakiwchuk E, Jorgenson D, Mansell KD. Proposing a Redefinition of Pharmaceutical Care. Ann Pharmacother. 2012;46:447-9.
8. Morillo R, Martín MT, Valverde MP, Illaro A, Ventura JM, Serrano J, et al. Desarrollo y validación de un modelo predictivo para la identificación de pacientes VIH+ con problemas relacionados con los medicamentos. Estudio PREDICTOR. Farm Hosp. 2012;36:343-50.
9. 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. PLoS One. 2011 Jan 21;6(1):e14515.
10. Cipolle RJ. Pharmaceutical care practice: the clinician's guide. 2nd ed. New York: McGraw-Hill Companies, 2007.

ORIGINALES

## Stability evaluation of 7% chloral hydrate syrup contained in mono and multi-dose bottles under room and refrigeration conditions

C. Bustos-Fierro<sup>1</sup>, M. E. Olivera<sup>2</sup>, P. G. Manzo<sup>3</sup> y Álvaro F. Jiménez-Kairuz<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Farmacia Central, Hospital Nacional de Clínicas, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Córdoba, Santa Rosa, Argentina. <sup>2</sup>UNITEFA-CONICET, Departamento de Farmacia, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba, Haya de la Torre y Medina Allende, Ciudad Universitaria, Córdoba, Argentina. <sup>3</sup>Centro de Química Aplicada CEQUIMAP, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba, Haya de la Torre y Medina Allende, Ciudad Universitaria, Córdoba, Argentina.

### Abstract

**Purpose:** To evaluate the stability of an extemporaneously prepared 7% chloral hydrate syrup under different conditions of storage and dispensing.

**Methods:** Three batches of 7% chloral hydrate syrup were prepared. Each batch was stored in 50 light-resistant glass containers of 60 mL with child-resistant caps and in two bottles of 1000 mL to simulate two forms of dispensing, mono and multi-dose, respectively. Twenty five mono-dose bottles and a multi-dose bottle of each batch were stored under room conditions ( $20 \pm 1^\circ\text{C}$ ) and the rest of the samples were stored in the fridge ( $5 \pm 2^\circ\text{C}$ ). The physical, chemical and microbiological stability was evaluated for 180 days. Stability was defined as retention of at least 95% of the initial concentration of chloral hydrate, the absence of both visible particulate matter, or color and/or odor changes and the compliance with microbiological attributes of non-sterile pharmaceutical products.

**Results:** At least 98% of the initial chloral hydrate concentration remained throughout the 180-day study period. There were no detectable changes in color, odor, specific gravity and pH and no visible microbial growth. These results were not affected by storage, room or refrigeration conditions or by the frequent opening or closing of the multi-dose containers.

**Conclusions:** Extemporaneously compounded 7% chloral hydrate syrup was stable for at least 180 days when stored in mono or multi-dose light-resistant glass containers at room temperature and under refrigeration.

### Evaluación de la estabilidad de un jarabe de hidrato de cloral al 7% en envases mono y multidosis bajo condiciones ambiente y de refrigeración

#### Resumen

**Objetivo:** Evaluar la estabilidad de un jarabe extemporáneo de hidrato de cloral al 7% bajo diferentes condiciones de almacenamiento y dispensación.

**Métodos:** Se prepararon tres lotes de hidrato de cloral. Cada lote se almacenó en 50 contenedores de vidrio resistentes a la luz de 60 ml con tapones de protección infantil y en dos botes de 1000 ml para simular dos formas de dispensación, mono y multidosis, respectivamente. Veinticinco envases monodosis y un envase multidosis de cada lote se almacenaron en condiciones ambiente ( $20 \pm 1^\circ\text{C}$ ) y el resto de las muestras se almacenaron en el frigorífico ( $5 \pm 2^\circ\text{C}$ ). Se evaluaron las estabildades física, química y microbiológica durante 180 días. Se definió la estabilidad como la retención de al menos el 95% de la concentración inicial del hidrato de cloral, la ausencia de partículas visibles y de cambios en el color y/o el olor, así como el cumplimiento de los requisitos microbiológicos de los productos farmacéuticos no estériles.

**Resultados:** Al menos el 98% de la concentración inicial de hidrato de cloral se mantuvo a lo largo de los 180 días del periodo de estudio. No se apreciaron cambios detectables en el olor, el color ni la densidad o el pH y tampoco se apreció crecimiento microbiológico. Estos resultados no se vieron influidos por las condiciones de almacenamiento, estar a temperatura ambiente o refrigerada ni por la frecuencia de apertura y cierre de los contenedores multidosis.

**Conclusiones:** El compuesto de jarabe de hidrato de cloral extemporáneo al 7% fue estable durante al menos 180 días en envases de vidrio mono o multidosis, resistentes a la luz, a temperatura ambiente y con refrigeración.

#### KEYWORDS

Chloral hydrate syrup; Sedation; Compounding; Pediatrics; Stability

#### PALABRAS CLAVE

Jarabe de hidrato de cloral; Sedación; Formulación; Pediatría; Estabilidad

Farm Hosp. 2013;37(1):4-9

Farm Hosp. 2013;37(1):4-9

\* Autor para correspondencia.

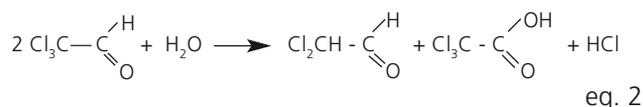
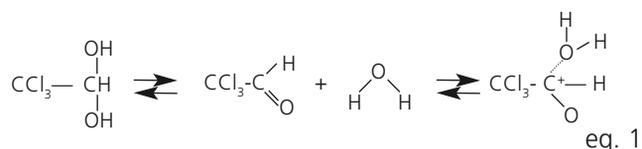
Correo electrónico: alfejika@gmail.com (Álvaro F. Jiménez-Kairuz).

## Introduction

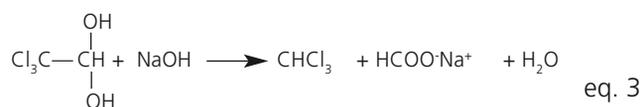
The chloral hydrate is a sedative drug widely used in pediatrics, especially to administer to children before diagnostic procedures such as computerized axial tomography scan and magnetic resonance imaging that requires patient immobility. It is also used in intensive care units, pediatric emergency departments and dental surgery to decrease stress and anxiety caused by technological procedures, light and sound levels and the presence of strangers<sup>1,2</sup>. It is a cheap, effective and safe drug that can be easily handled and administered when performing nasofibroscopy<sup>3</sup>. Chloral hydrate is quickly absorbed and metabolized into the liver, erythrocytes and kidneys to trichloroethanol (active metabolite) and to trichloroacetic acid (inactive metabolite). The binding to the proteins of the active metabolite is 70-80% and its half-life is from four to twelve hours. The rapidity with which it induces sleep (30 to 60 min) is attributed to the active principle, while the long-lasting action (4 to 8 hours) is due to its active metabolite. A sedative dose (50-100 mg/Kg) has minimal effects on breathing and blood pressure and the reflexes are slightly suppressed. The patient can, therefore, be fully awake. Chloral hydrate is generally well tolerated when a single dose is given<sup>1</sup>. It has a low toxicity as long as the recommended dose is not exceeded and it is administered for a short period of time<sup>4</sup>. Chloral hydrate as sleep inductor for electroencephalogram recordings in children of one to five years old of age is more effective than midazolam<sup>5,6</sup>.

It achieves a significantly deeper level of sedation compared with other sedative agents and children remain calmer when undergoing echocardiography<sup>7</sup>.

Chloral hydrate occurs as transparent colorless crystals, with a penetrating slightly acid odor and a slightly bitter caustic taste. It is highly soluble in water. Because of its unpleasant taste and its irritant action on the gastric mucosa, oral administration of dilute solutions is advisable<sup>8,9</sup>. From the chemical point of view chloral hydrate is a gem-diol, near infrared studies, in aqueous solution, showed the existence of a labile equilibrium between the gem-diol and a dimolecular 1:1 complex of the aldehyde and water (eq. 1)<sup>10</sup>. Besides, it has been proposed that, in slightly acid or neutral aqueous solutions, chloral hydrate decomposes by an oxidation-reduction process forming dichloroacetaldehyde, trichloroacetic acid and hydrochloric acid (eq. 2). Exposure to light and heat can speed up this degradation process<sup>10</sup>.



On the other hand, it has been described that chloral hydrate decomposes in diluted aqueous solution of sodium hydroxide (eq. 3) by first-order kinetics catalyzed by hydroxyl ions<sup>10</sup>.



At present, there is no commercially available formulation of chloral hydrate, thus it is considered an orphan drug. Because of this shortage, it is prepared as an extemporaneous formulation in hospital pharmacies<sup>11</sup>. The 10% oral solution of chloral hydrate is codified by USP 30 Ed.<sup>12</sup>, whereas the 7% chloral hydrate syrup is codified by the Argentine Pharmacopoeia 6<sup>th</sup> Ed<sup>13</sup>. It is known that, for its texture and palatability, properly flavored syrups effectively mask taste and they are greatly preferred by pediatric patients<sup>14</sup>. In our Institution, the 7% chloral hydrate syrup is prepared and stored in 100, 250, 500 and 1000 mL of multi-dose light-resistant glass containers. The main production demand of the syrup has increased significantly from 6.4 L/year during 2009 and 2010 to 20 L/year during 2011, which forced us to prepare larger batches to be stored in the pharmacy until dispensed. This situation points out the need for stability studies which allow establishing adequate storage conditions and an expiration date based on stability studies. Notice that the frequent opening of the multi-dose bottles during the utilization period could increase the concentration of sugar and of chloral hydrate due to water evaporation. Besides, aqueous solution of 10% chloral hydrate produces a pH of 3.5-5.5<sup>15</sup> which can lead to hydrolysis (inversion) of sucrose, with the subsequent loss of the syrup consistency and the possibility of microorganism fermentation.

Few stability studies of liquid formulations of chloral hydrate have been carried out<sup>11,16</sup>. However, both stability studies on 7% chloral hydrate syrup nor multidose containers considering the possible opening and closing of the containers were found, and they were not designed to assign an expiration date or to define optimal storage conditions. In a previous study it has been proposed that the decrease in the pH of the formulations of chloral hy-

hydrate can be used as an indicator of the degradation of the active principle<sup>16</sup>.

In this context, the objective of this work is to evaluate the physical, chemical and microbiological stability of 7% chloral hydrate syrup both under room and refrigeration conditions in mono and multi-dose bottles.

## Materials and Methods

Chloral hydrate ( $C_2H_3Cl_3O_2$ , USP grade, Parafarm®, Bs. As., Arg.) was assayed by means of titration, according to FA 8 Ed<sup>16</sup>. The determinations were performed in quintuplicate which showed a  $100.6 \pm 0.4\%$  concentration of  $C_2H_3Cl_3O_2$ . Refined sucrose (Ledesma®, Salta, Arg.), Alcohol 96° (Porta®, Córdoba, Arg.), NaOH 1.0 N and 0.1 N solutions (Anedra®, Bs.As., Arg.) and distilled water were also used.

### Preparation of 7.0% chloral hydrate syrup

Three batches of 5.0 L of 7% chloral hydrate syrup, flavored with bitter orange fluid extract 30% (Parafarm®, Bs. As., Arg.) were prepared in accordance with the procedure described in *Appendix* to observe reproducibility and robustness of the gathering and control methods. Each batch was stored in 50 light-resistant glass containers of 60 mL with child-resistant caps and in two bottles of 1000 mL, with the same characteristics, to simulate two dispensing forms, mono- and multi-dose, respectively.

### Stability evaluation

Twenty five mono-dose bottles and a multi-dose bottle of each batch were stored under room conditions in an air-conditioned room and the rest of the samples were stored in the fridge. The temperature of both conditions was daily monitored using a digital thermo-hygrometer, registering values of  $20 \pm 2^\circ C$  y  $5 \pm 2^\circ C$  for room and refrigeration conditions, respectively. All the samples were labeled and stored for 180 days. For physical and chemical stability, one mono-dose container and an aliquot of 35 mL from the multi-dose containers of each chloral hydrate syrup batch, at the mentioned temperature conditions, were collected on days 0, 7, 15, 30, 45, 60, 75, 90 and 180.

- *Physical Stability Evaluation.* At each time point, physical stability was assessed by visual examination and by determination of specific gravity, according to USP <841> method 1 using a 25-mL calibrated pycnometer<sup>12</sup>. Physical stability was defined as the compliance of the specific gravity according to the USP specifications ( $\geq 1.30 \text{ g/mL}$ )<sup>12</sup> and the absence of either visible particulate matter, or color and/or odor changes.

- *Chemical Stability Evaluation.* Chemical stability was assessed following the concentrations of chloral hydrate and HCl in the samples. Chloral hydrate concentrations were determined by titrimetry with 1.0 N sodium hydroxide adapting USP30 Chloral Hydrate 10% Oral Solution assay to 7% syrup. In addition the time required to produce the reaction between chloral hydrate and sodium hydroxide was determined to be 10 min in the syrup instead the 2 min described for the 10% oral solution. Besides, the syrup samples were measured by weight instead of volume to avoid errors due to its high viscosity. Briefly, approximately 27.7 g of 7% chloral hydrate syrup were weighed in an appropriate glass-conical flask. Then, 25.0 mL of sodium hydroxide were added and mixed for 10 min. Finally, 4 drops of 1% phenolphthalein alcoholic solution were added. The excess of sodium hydroxide, regarded as (A), was immediately titrated with 1.0 N sulfuric acid (Anedra®, Bs.As., Arg.). For the second titration, 5.55 g of the syrup were weighed in a 100 mL conical flask and titrated with 0.1 N sodium hydroxide solution after adding 10 drops of 1% phenolphthalein alcoholic solution. This solution was regarded as (B). The weight in mg of chloral hydrate in the amount of 7% chloral hydrate syrup taken for the first titration was calculated by the formula:

$$165.4 (A - 0.5 B) \quad \text{eq. 4}$$

A coefficient variation of 0.47% for this method was obtained from 10 replicated titrations.

For pH determinations, the samples were thermostated at 25°C in a water bath. The pH values were recorded with an ADWA AD 8000 pH-meter, with an Ag/AgCl-reference electrode, calibrated at the same temperature with commercial reference buffer solutions of pH 4.01 and 7.00 (HACH®, USA).

The stability-indicating capability of the titration and pH determination methods was also evaluated in this work. An aliquot of 1.0 M HCl was added to three 100 mL samples of 7% chloral hydrate syrup to get HCl concentrations equivalent to 1 and 5% of chloral hydrate degradation, according to equation 2. The resulting pHs were  $2.50 \pm 0.09$  and  $2.05 \pm 0.09$ , for HCl concentrations equivalent to 1 and 5% of chloral hydrate degradation, respectively. The chemical stability of the formulation was defined as not less than 95% of the initial drug concentration remaining in the samples and a pH value not less than 2.05. Results are expressed as the mean of three batch determinations for each storage condition.

- *Microbiological stability evaluation.* Microbiological assessment of chloral hydrate syrup, only on the

samples stored under the most unfavorable conditions (multi-dose containers at room temperature), was carried out on days 0, 30, 60, 90 and 180. The samples were subjected to microbiological evaluation in order to determine if they meet the microbiological attributes of non-sterile pharmaceutical products which is set as total aerobic microbial count below  $10^2$  cfu/mL, total combined yeasts/molds count below 2 cfu/mL and absence of *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* and *Salmonella spp.* Limit content of microorganisms was performed according to USP <1111><sup>12</sup> and ANMAT N° 7667 disposition<sup>18</sup>.

## Results and discussion

Table 1 shows some relevant properties of the three batches of 7% chloral hydrate syrup. All the test samples were practically colorless and free of visible particles. Table 2 shows the chemical and physical stability descriptors after six months of assay. In addition, no particles were observed in the bulk solution or in the container closures. Besides, little or no chloral hydrate loss occurred in any of the samples at any storage temperature throughout the study and there was no significant change in pH since it remained within the range of 2.97 to 3.09 which suggests that there was no chemical degradation. Specific gravity after 6 months of storage under refrigeration and room temperature complies with USP specifications. Accordingly, no increase in concentration of chloral hydrate due to vehicle evaporation was observed in the multi-dose containers even after 6 months of storage, and in spite of having been opened 9 times for sampling during the stability experiments.

Microbiological tests were negative in the three batches which prove that the product complies with official specifications after 6 months of storage.

All these aspects support the conclusion that, for at least 180 days, 7% chloral hydrate syrup is chemically, physically and microbiologically stable under refrigeration and room temperature. Besides, the frequent opening of the multi-dose containers for the withdrawal of successive portions had no impact on chloral hydrate concentration or the syrup features.

These results are in agreement with those reported in a previous work<sup>14</sup> which informed that both 10% chloral hydrate aqueous solution and syrup did not show significant changes after 3 month of storage at room temperature or 60°C. Several hospital centers report in their formularies that chloral hydrate solutions, prepared as extemporaneous formulations at concentrations between 5 and 10% of chloral hydrate, had an expiration date between 15 and 30 days at most<sup>19-22</sup>.

The shorter expiration date can probably be a safety concern since these formulations may lack studies to document stability<sup>11,14,22</sup>.

## Conclusions

This study provides conclusive information about the period and the storage conditions in which chloral hydrate syrup can be utilized as a sedative in pediatrics.

A 7% chloral hydrate in a sucrose-based, orange flavored syrup, in light-resistant glass containers of 1000 and 60 mL can be stored for at least 180 days. The three batches under study at 20°C and 5°C showed excellent physical stability as well as practically no loss in chloral hydrate concentration. Levels of HCl as degradation product were well below the acceptable limits. Therefore, hospital pharmacies, can set an expiration date of 6 months under any of the conditions studied.

## Acknowledgements

We thank all the staff that works at the Main Pharmacy of the National Hospital of Clinics and, particularly, the pharmacists Gisela Bertolotto and María Emilia Gavelli for their important collaboration.

## References

1. Campo Angora M, Albiñana Perez MS, Ferrari Piquero JM, Herreros de Tejada López-Coterilla A, López-Coterilla A. Utilización del hidrato de cloral en pediatría. Usos clínicos, preparaciones galénicas y experiencia en un hospital. Farm Hosp. 1999;23:170-5.
2. Open database: Medline Plus. Hidrato de Cloral [citado 07-06-2012]. Disponible en: <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/druginfo/meds/a682201-es.html>.
3. Patrocinio JA, Patrocinio LG. Nasofibroscofia en los niños: dificultades y como facilitar su realización. En: Sih T, Chinski A, Eavey R, editores. IV Manual de Otorrinolaringología Pediátrica de la IAPO

**Table 1.** Some initial characteristics of the three batches of 7% chloral hydrate syrup

Batch	Choral hydrate (w/v %) <sup>a</sup>	Specific gravity <sup>b</sup> (g/mL ± SD)	pH ± SD <sup>b</sup>	Microbial growth
1	6.92 ± 0.09	1.326 ± 0.001	3.06 ± 0.02	(-)
2	7.01 ± 0.09	1.324 ± 0.001	2.97 ± 0.04	(-)
3	6.98 ± 0.09	1.324 ± 0.001	2.93 ± 0.04	(-)

<sup>a</sup> The assay was run in duplicate. <sup>b</sup> The assay was run in quintuplicate.

**Table 2.** Chemical and physical stability descriptor

Container type	Storage temperature (°C)	Parameters	Sampling days <sup>a</sup>							
			7	15	30	45	60	75	90	180
mono-dose	5	Chloral hydrate (% ± SD) <sup>b</sup>	99.7 ± 0.1	98.9 ± 0.2	99.2 ± 0.7	98.5 ± 0.3	98.2 ± 0.1	98.4 ± 0.8	98.1 ± 0.2	98.9 ± 0.6
		pH ± SD	3.03 ± 0.04	3.04 ± 0.02	3.04 ± 0.02	3.03 ± 0.04	3.03 ± 0.04	3.04 ± 0.02	3.09 ± 0.05	3.16 ± 0.05
		Specific gravity (mg/mL ± SD)	1.325 ± 0.001	1.325 ± 0.001	1.325 ± 0.001	1.325 ± 0.001	1.324 ± 0.001	1.325 ± 0.001	1.325 ± 0.001	1.325 ± 0.001
	20	Chloral hydrate (% ± SD) <sup>b</sup>	99.3 ± 0.7	98.9 ± 0.4	99.6 ± 0.1	98.1 ± 0.1	98.2 ± 0.1	98.4 ± 0.2	98.7 ± 0.6	99.0 ± 0.6
		pH ± SD	3.02 ± 0.06	3.03 ± 0.02	3.04 ± 0.02	3.03 ± 0.03	3.01 ± 0.03	2.99 ± 0.02	3.01 ± 0.03	3.05 ± 0.04
		Specific gravity (mg/mL ± SD)	1.325 ± 0.001	1.325 ± 0.001	1.325 ± 0.001	1.325 ± 0.001	1.325 ± 0.001	1.326 ± 0.001	1.327 ± 0.001	1.327 ± 0.001
multi-dose	5	Chloral hydrate (% ± SD) <sup>b</sup>	99.0 ± 0.7	98.8 ± 0.4	99.4 ± 0.3	98.2 ± 0.1	98.5 ± 0.3	98.7 ± 0.7	98.2 ± 0.1	98.3 ± 0.1
		pH ± SD	2.99 ± 0.06	3.04 ± 0.03	3.03 ± 0.01	3.03 ± 0.03	3.04 ± 0.04	3.03 ± 0.03	3.07 ± 0.02	3.20 ± 0.03
		Specific gravity (mg/mL ± SD)	1.325 ± 0.001	1.325 ± 0.001	1.325 ± 0.001	1.325 ± 0.001	1.325 ± 0.001	1.326 ± 0.001	1.325 ± 0.001	1.325 ± 0.001
	20	Chloral hydrate (% ± SD) <sup>b</sup>	99.7 ± 0.6	99.1 ± 0.7	99.6 ± 0.1	98.6 ± 0.3	98.5 ± 0.4	98.4 ± 0.6	98.3 ± 0.1	99.0 ± 0.1
		pH ± SD	3.02 ± 0.05	3.02 ± 0.03	3.02 ± 0.03	3.00 ± 0.05	2.99 ± 0.04	2.97 ± 0.04	2.98 ± 0.03	3.01 ± 0.05
		Specific gravity (mg/mL ± SD)	1.325 ± 0.001	1.325 ± 0.001	1.325 ± 0.001	1.325 ± 0.001	1.325 ± 0.001	1.327 ± 0.001	1.327 ± 0.001	1.329 ± 0.001

SD: standard deviation. <sup>a</sup> Mean values from the three batches. <sup>b</sup> Expressed as% of initial chloral hydrate concentration.

#### Appendix. Procedure for compounding 1,000 mL of 7.0% chloral hydrate syrup

1. Dissolve 70.0 g of chloral hydrate in 25.0 mL of distilled water under heating at 80-90°C, in a 1,000 mL glass conical-flask,
2. Add slowly 900 mL of simple syrup to this solution, under constant stirring to ensure complete mixing.
3. Mix 30 mL of bitter orange fluid extract with 58 mL of 96° alcohol and distilled water to complete 100 mL. Add 10 drops of this solution to the syrup and bring to a final volume of 1000 mL with simple syrup under vigorous mixing.
4. Transfer the solution to light-resistant glass containers of adequate volume.
5. Label the bottles with an expiration date of 180 days after preparation, and store either at room temperature or under refrigeration.

- (Interamerican Association of Pediatric Otorhinolaryngology). SP, Brazil: Lis Gráfica & Editora; 2006;135-140 [citado 07-06-2012]. Disponible en: <http://www.iapo.org.br/manuals/23-5.pdf>
4. Uberos Fernández J. Sedación y Radiología. Sociedad Española de Pediatría Extra-hospitalaria y Atención Primaria [citado 07-06-2012]. Disponible en: <http://www.sepeap.org/archivos/revisiones/radiologia/sedacion.htm>
  5. López ME, Lopez I, Troncoso L, Avaria MA, Novoa F. Hidrato de cloral y midazolam en sedación para electroencefalograma en niños de 1 a 5 años. Rev Chil Pediatr. 1995;66:204-208.
  6. D'Agostino J, Terndrup TE. Chloral hydrate versus midazolam for sedation of children for neuroimaging: a randomized clinical trial. Pediatr Emerg Care. 2000;16:1-4.
  7. Wheeler DS; Jensen RA; Poss WB. A randomized, blinded comparison of chloral hydrate and midazolam sedation in children undergoing echocardiography. Evidence portal, Virtual Health Library, Bireme – PAHO – WHO, 2001. [citado 02-05-2012]. Disponible en: <http://pesquisa.bvsalud.org/evidences/resources/CN-00373455>.
  8. Real Farmacopea Española. 2da. Edición. 1ra reimpression corregida, Ministerio de Sanidad y Consumo, Madrid, España; 2003.
  9. Sociedad Argentina de Pediatría. Cloral, Hidrato de [citado 18-06-2012]. Disponible en: [http://www.sap.org.ar/staticfiles/cd\\_neo/drogas/c/c8.htm](http://www.sap.org.ar/staticfiles/cd_neo/drogas/c/c8.htm)
  10. Fairbrother JE. Chloral hydrate. In: Florey K, ed. Analytical profiles of drugs substances. Vol. 2. New York: Academic Press Editorial; 1973:85-143.
  11. Taguchi M, Horiuchi T, Mimura Y, Adachi I. Studies on Hospital Preparation, «Chloral Hydrate Syrup». Jap J Hosp Pharm. 1999;25: 546-551.
  12. USP30-NF25. 2007. The United States Pharmacopeia-The National Formulary. Rockville MD. The United States Pharmacopeial Convention, Inc.
  13. Farmacopea Argentina 6<sup>ta</sup> Edición. 1978. Comisión Permanente para la Farmacopea Argentina. Ministerio de Salud de la Nación. Argentina.

14. Parasrampuria J. Liquid Oral Preparations. In: Swarbrick J, ed. Encyclopedia of Pharmaceutical Technology. 2<sup>nd</sup> edition, New York: Marcel Dekker Inc; 2002:1674-1685.
15. WHO-The International Pharmacopoeia. 2<sup>nd</sup> Supplement of Fourth Edition. 2011 [citado 14-08-2012]. Disponible en: <http://apps.who.int/phint/en/p/docf/>
16. Kakehi K, Nakano M, Nishiura S, Tachibana S, Ishida S, Taneda M. Examination of the stability of chloral hydrate and its preparation by capillary electrophoresis. Yakugaku Zasshi. 1999;119: 410-6.
17. Farmacopea Argentina. 8<sup>va</sup> Edición. 2012. Comisión Permanente para la Farmacopea Argentina. Ministerio de Salud de la Nación. Argentina [citado 14-05-2012]. Disponible en: [http://www.anmat.gov.ar/webanmat/fna/octava\\_edicion/Segundo\\_Volumen.pdf](http://www.anmat.gov.ar/webanmat/fna/octava_edicion/Segundo_Volumen.pdf)
18. Disposición Nacional: Calidad microbiológica de los productos farmacéuticos no obligatoriamente estériles. Disposición no. 7667, Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), Ministerio de Salud de la Nación, Secretaría de Políticas, Regulación e Institutos, Buenos Aires, Argentina (2010). Disponible en: [www.anmat.gov.ar/boletin\\_anmat/octubre\\_2010/Dispo\\_7667-10.pdf](http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/octubre_2010/Dispo_7667-10.pdf)
19. Farmacia Hospitalaria. Hospital Materno-Infantil Carlos Haya. Catálogo de fórmulas no estériles. 3<sup>th</sup> Versión; Málaga, España. 2010 [citado 15-05-2012]. Disponible en: [www.carloshaya.net/LinkClick.aspx?fileticket=ZGNkhfjbhml%3D&tabid=435](http://www.carloshaya.net/LinkClick.aspx?fileticket=ZGNkhfjbhml%3D&tabid=435)
20. Alvarez Rabanal V. Cuadernos de Formulación Magistral. Fichas de Formulación. Palma de Mallorca, España [citado 15-05-2012]. Disponible en: <http://usuarios.multimania.es/magistralia/HIDRA-TODECLORAL100mgmljarabe.html>
21. Ministerio de Sanidad y Consumo. Formulario Nacional. Hidrato de Cloral Oral Indicaciones. Madrid, España [citado 15-05-2012]. Disponible en: [www.sefh.es/ficherospediatria/Hidratodecloral100mgmljarabe.doc](http://www.sefh.es/ficherospediatria/Hidratodecloral100mgmljarabe.doc)
22. Del Arco J. Centro de Información del Medicamento. Colegio Oficial de Farmacéuticos de Bizkaia, España [citado 15-05-2012]. Disponible en: <http://www.svnp.es/Document/formumagis.pdf>

## ORIGINALES

## Estudio de la estabilidad de tiaprida en disolución para administración en perfusión intravenosa continua

F. Mendoza-Otero<sup>1\*</sup>, J. A. Gómez Vidal<sup>2</sup>, N. Vila-Clérigues<sup>1</sup>,  
M. Muros-Ortega<sup>1</sup>, O. García-Molina<sup>1</sup>, A. De La Rubia Nieto<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia, España.

<sup>2</sup>Departamento de Química Orgánica, Facultad de Farmacia, Universidad de Granada, Granada, España.

### Resumen

**Objetivo:** La tiaprida es una benzamida sustituida clasificada como neuroléptica atípica. Ante la ausencia de datos publicados sobre su estabilidad en disolución para administración en perfusión continua intravenosa, este estudio analiza la estabilidad de la tiaprida en diferentes soluciones para infusión intravenosa, a diferentes concentraciones y durante 48 horas.

**Método:** Se prepararon muestras de tiaprida por triplicado en cloruro sódico al 0,9% y en glucosa al 5% a concentraciones de 1 y 2 mg/mL. Estas muestras se conservaron en recipientes de cristal sin fotoprotección, a temperatura ambiente ( $25 \pm 2^\circ\text{C}$ ). Los tiempos de muestreo a las 0, 1, 3, 6, 12, 24 y 48 horas incluyeron inspección visual y determinación del pH. Se cuantificó la concentración de tiaprida en las muestras mediante cromatografía líquida de alta eficacia acoplada a espectrometría de masas. A los valores de concentración a tiempo 0 se les asignó el valor de referencia del 100%. Se consideraron estables aquellas muestras con concentración de tiaprida superior al 90% de la inicial.

**Resultados:** No se observaron cambios visibles en las muestras analizadas. El valor del pH varió en un rango de entre 0,1 y 0,4 unidades. A las 48 horas, la concentración remanente en cloruro sódico a 1 y 2 mg/mL fue 93,8% y 91,6%, respectivamente. En glucosa al 5%, a 1 y 2 mg/mL fue 96,8% y 94,1%, respectivamente.

**Conclusión:** Las disoluciones de tiaprida en cloruro sódico al 0,9% y en glucosa al 5%, a concentraciones de 1 y 2 mg/mL, en recipientes de cristal sin fotoprotección, a temperatura ambiente, son estables física y químicamente durante 48 horas.

### PALABRAS CLAVE

Tiaprida; Estudio de estabilidad; Cromatografía líquida de alta eficacia; Espectrometría de masas

### Assessment of a Tiapride solution for its administration through continuous intravenous perfusion

#### Abstract

**Objectives:** Tiapride is a substituted benzamide classified as an atypical neuroleptic. To our knowledge, there are no published data on its stability prepared as a continuous intravenous infusion. The current study analysed its stability in two different infusion solutions and concentrations over 48 hours.

**Method:** Triplicate samples of tiapride were prepared in 0.9% sodium chloride and in 5% dextrose solutions at final concentrations of 1 and 2 mg/ml. Samples were collected in glass bottles without photoprotection and at room temperature ( $25 \pm 2^\circ\text{C}$ ). Sampling times at 0, 1, 3, 6, 12, 24 and 48 hours included a visual inspection for colour changes and appearance of precipitation as well as pH determination. Tiapride was quantified at selected times by mass spectrometry using high-performance liquid chromatography. Concentration values in the samples corresponding to 0 hours were given a reference value of 100%. Concentrations in subsequent samples greater than 90% were considered stable.

**Results:** No colour change or precipitation was observed during the study period. pH values ranged between 0.1 and 0.4 units. At 48 hours, the concentration of remaining tiapride in sodium chloride 1 mg/ml and 2 mg/ml was 93.8% and 91.6%, respectively. That in 5% dextrose 1 mg/ml and 2 mg/ml was 96.8% and 94.1%, respectively.

**Conclusion:** Dilutions of tiapride in 0.9% sodium chloride and in 5% dextrose solution, at concentrations of 1 mg/ml and 2 mg/ml, in glass bottles and at room temperature were stable both physically and chemically during 48 hours.

### KEYWORDS

Tiapride; Stability study; High performance liquid chromatography; Mass spectrometry

Farm Hosp. 2013;37(1):10-14

Farm Hosp. 2013;37(1):10-14

☆ Resultados parciales de este trabajo fueron presentados en formato póster en el 15th Annual Congress of European Association of Hospital Pharmacists, celebrado en Niza en Marzo de 2010.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: franmendoza256@gmail.com/francisco.mendoza2@car.m.es (Francisco Mendoza Otero).

## Introducción

La tiaprida es un antipsicótico perteneciente a la familia de las benzamidas sustituidas y se cree que ejerce su acción antipsicótica mediante el bloqueo selectivo de los receptores centrales de dopamina D<sub>2</sub>. En España, está indicada para el tratamiento de trastornos conductuales en pacientes psicóticos, desintoxicación alcohólica, disquinesia espontánea o tardía y otros trastornos del movimiento, como la Corea de Huntington<sup>1</sup>.

La presentación comercializada en España para administración parenteral (Tiaprizal<sup>®</sup>) es en ampollas de 2 mL, con una concentración de 50 mg/mL en cloruro sódico al 0,9% (suero fisiológico, SF) y agua. Para administración oral disponemos de comprimidos de 100 mg y de una formulación en gotas a 12 mg/mL.

Según la ficha técnica del medicamento, debe administrarse mediante inyecciones por vía parenteral, a intervalos de 4-6 horas<sup>1</sup>. Sin embargo, en nuestro hospital es frecuente su administración en infusión continua de 24 horas, diluida en SF o en G5%, a concentraciones comprendidas en el intervalo de 1 a 2 mg/mL. Tras una exhaustiva búsqueda en diferentes fuentes bibliográficas<sup>2-6</sup> y en Pubmed (sin límites para el tiempo e idioma, empleando los términos «Tiaprida»[Mesh] AND «Pharmaceutical Solutions»[Mesh] y «Tiapride»[Mesh] AND «Drug Stability»[Mesh]) no pudimos encontrar datos publicados sobre la estabilidad de tiaprida en disolución.

El objetivo del presente estudio es determinar la estabilidad en disolución de tiaprida para conocer si puede ser administrada en infusión continua intravenosa durante un período de hasta 48 horas, diluida en SF o en Glucosa al 5% en agua (G5), en un rango de concentraciones de 1 a 2 mg/mL, a temperatura ambiente (25 ± 2°C) y empleando para ello frascos de vidrio sin fotoprotección. El envase de vidrio es el empleado habitualmente en nuestro hospital para la administración en perfusión continua de este medicamento.

## Material y Método

### Material

Se cuantificó la tiaprida mediante cromatografía líquida de alta eficacia (CLAE; en inglés, HPLC) acoplada a espectrometría de masas (EM, MS), es decir, se empleó la técnica LC/MS. El equipo incluyó una bomba binaria con desgasificador Agilent Technologies 1200 series G1379B, con inyector manual G1328B con loop con capacidad para 20 µL. La jeringa empleada en la inyección era de 50 µL SGE (lote: G09-C7186).

El detector del espectrómetro de masas era Agilent Technologies 6110 Quadrupole LC/MS de tipo cuadrupolo simple, con fuente de ionización por electrospray (ESI). Las medidas se llevaron a cabo en modo *selected ion monitoring* (SIM) con m/z de 195. La temperatura de la fuente era de

110°C, la de solvatación de 350°C, el voltaje del capilar de 3000V y el flujo de N<sub>2</sub> de solvatación de 720 L/h.

La fase estacionaria empleada fue una columna Eclipse XDB-C18 con relleno de partículas de 5 µm y con unas dimensiones de 150×4,6 mm. Para la fase móvil, se eluyó de modo isocrático ácido fórmico al 0,1% (Scharlau, lote 92486, AC10851000) en agua destilada Milli-Q System Síntesis AW con filtro Millipore Millipack Express (lote F8PN30171) y Acetonitrilo (ACN) (Scharlau, lote 96211, ACO3312500) en proporción 85:15, respectivamente. Todos estos diluyentes eran de grado HPLC. El flujo de elución fue de 0,8 mL/min.

Para llevar a cabo la validación del método cromatográfico y determinar la curva de calibración se empleó tiaprida hidrocloreto pura (Sanofi-aventis, lote 0805954). Para la preparación de las muestras se empleó Tiaprizal<sup>®</sup> ampollas (Sanofi-aventis, lote 9Y001) y frascos de vidrio tipo II de 100 mL de SF (Fisiológico Mein, lote IWJ02AX) y G5 (Glucosado 5% Mein, lote 19BE23WA).

Para la extracción de iones en las muestras con SF se emplearon columnas Bond Elut<sup>®</sup> (Varian, lote 0728008), metanol grado HPLC (Scharlau, lote 95286, ME03062500) y rotavapor Büchi R-200 acoplado a baño de agua Büchi B-480 con termostato a 30°C. Todas las muestras a analizar eran filtradas antes de su introducción en el inyector mediante filtro de celulosa con poro de 0,45 µm Minisart RC4 (Sartorius Stedim Biotech, lote 0810002 US).

### Validación del método analítico

Para llevar a cabo la validación del método analítico se siguieron las directrices de la *ICH Topic Q 2 (R1) Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology*. Para calcular la curva de calibración se preparó una disolución madre de tiaprida a 50 µg/mL disolviendo 5 mg de tiaprida hidrocloreto en 100 mL de agua destilada. De esta disolución, se inyectaron por triplicado disoluciones patrón (1, 5, 10, 20 y 50 µg/mL) en el sistema cromatográfico durante 3 días consecutivos. En el rango de concentraciones comprendido entre 1 y 20 µg/mL, el método mostró una buena correlación lineal (estimada mediante análisis de regresión por mínimos cuadrados) que permitió determinaciones exactas y precisas. Para llevar a cabo la cuantificación posterior de tiaprida se diluyeron las muestras a concentraciones de 1 y 2 mg/mL aplicando un factor de dilución de X100.

Con el fin de asegurar que el método analítico mantenía sus propiedades de precisión y exactitud en todo momento, se realizaron validaciones intra e inter día. La determinación del límite de detección, así como del límite de cuantificación, se llevó a cabo mediante el método basado en la relación entre la desviación estándar de la respuesta y la pendiente de la recta de calibración.

Por último, para detectar un potencial «efecto de memoria» en el método, se efectuaron determinaciones sin el compuesto activo al inicio y al final de las sesiones de trabajo.

## Procedimiento

Este estudio trata de reflejar las condiciones habituales bajo las que se preparan y administran las disoluciones de tiaprida en diferentes Unidades de Hospitalización de nuestro Hospital. Así, las disoluciones se prepararon empleando las presentaciones comerciales de tiaprida, SF y G5, y el intervalo de muestreo comprendió desde 0 hasta el doble del tiempo máximo habitual de perfusión, que suele ser de 24 horas.

Las disoluciones de tiaprida se prepararon a concentraciones de 1 mg/mL, mediante la adición de 2 mL de Tiaprizal® a 98 mL de SF o G5, y a 2 mg/mL con 4 mL de Tiaprizal® en 96 mL de SF o G5. La determinación de la concentración de tiaprida en todas las muestras se llevó a cabo por triplicado, manteniéndose sin fotoprotección y a temperatura ambiente ( $25 \pm 2^\circ\text{C}$ ) durante todo el procedimiento.

La concentración de tiaprida se cuantificó a las 0, 1, 3, 6, 12, 24 y 48 horas de la preparación de la disolución. Asimismo, se llevaron a cabo inspecciones visuales para detectar cambios en el color o precipitados en todas las muestras, así como determinaciones de pH empleando un pHmetro Tritino con electrodo de membrana de vidrio Crison 52-03.

Debido al riesgo potencial de interferencias en el espectrógrafo de masas producidas por los iones sodio y cloro<sup>8</sup>, éstos fueron extraídos de las muestras de SF. Para ello, se empleó una técnica de desalación por cromatografía en fase reversa, utilizando una columna Bond Elut Varian C18 ODS. Así, se impregnaba la columna con metanol (grado HPLC) y agua destilada antes de añadir 100 µL de la muestra. De este modo se retenía la tiaprida en la columna, debido a su naturaleza no polar, mientras que eluían los iones sodio y cloruro con lavados posteriores con agua destilada. A continuación, se acidificaba la columna con metanol y ácido fórmico al 0,1% para protonar la molécula de tiaprida y permitir su recuperación. Para llevar a cabo la cuantificación, se extraían los disolventes empleados me-

dante un rotavapor Büchi con baño de agua a  $32^\circ\text{C}$ . Por último, el precipitado obtenido se disolvía de nuevo con 900 µL de ácido fórmico al 0,1% y 100 µL de acetonitrilo tamponado con ácido fórmico al 0,1%.

Para comenzar la cromatografía, se diluían 100 µL de la disolución desalada o 10 µL de la muestra en G5 con 900 µL de ácido fórmico al 0,1%. Por último, esta disolución era filtrada mediante un filtro de celulosa de 0,45 µm (Minisart RC4), e inyectada en el loop del sistema analizador.

## Resultados

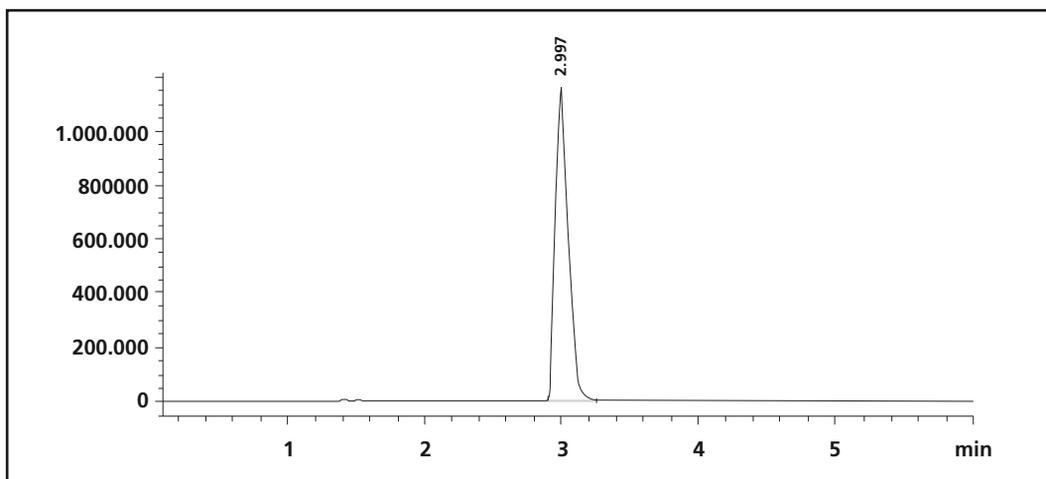
En la tabla 1 se muestran los principales parámetros de calidad del método analítico obtenidos durante su validación.

La figura 1 muestra un cromatograma correspondiente a tiaprida en SF a una concentración de 10 µg/mL. El

**Tabla 1.** Principales parámetros de calidad del método analítico

<b>Ecuación curva calibración</b>	$y = 475218x + 541426$
<b>Coefficiente de correlación (R<sup>2</sup>)</b>	0,9979
<b>Exactitud / Er / Ea (IC 0.95)</b>	95,06% / 0,49 µg/mL / 4,94%
<b>DE / CV</b>	0,31 µg/mL / 2,93%
<b>Incertidumbre expandida</b>	0,62 µg/mL (NC 95%)
<b>Sensibilidad analítica</b>	$2,8 \times 10^7$ mL/µg
<b>LOD / LOQ</b>	0,005 µg/mL / 0,017 µg/mL
<b>Intervalo de linealidad</b>	0,017- 20 µg/mL
<b>CV Intradía</b>	2,71%
<b>CV interdia</b>	1,21%

Er/Ea: Error relativo/absoluto; IC: Intervalo de confianza; DE: Desviación Estándar; CV: Coeficiente de Variación; NC: Nivel de Confianza; LOD/LOQ: Límite de Detección/Cuantificación.



**Figura 1.** Cromatograma de tiaprida en Suero Fisiológico a concentración de 10 µg/mL.

tiempo de retención de su elución fue de 2,9 minutos, mientras que el tiempo total de elución para todas las muestras fue de 6 minutos.

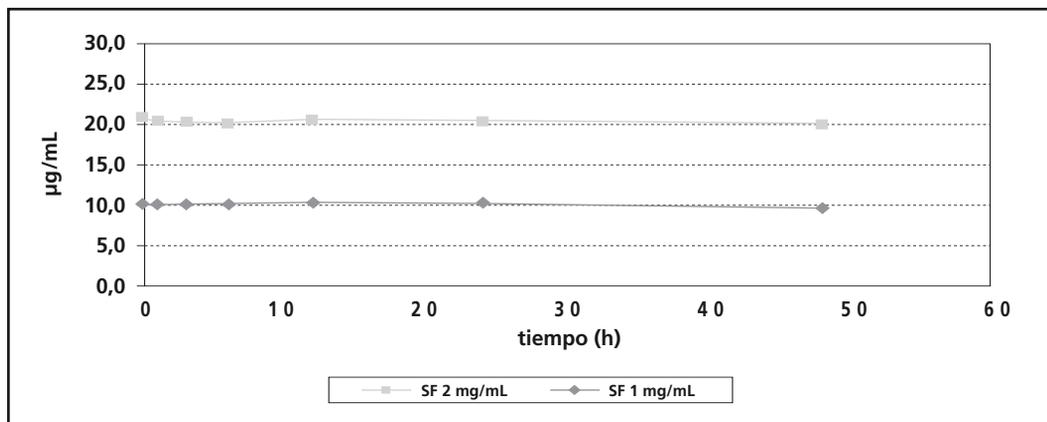
La media de tiaprida remanente en todos los casos mostró variaciones inferiores al 10% de la concentración inicial durante el período estudiado. Las figuras 2 y 3 muestran la evolución de la concentración de tiaprida en el tiempo.

En las muestras analizadas no se apreciaron cambios de color ni presencia de precipitados, encontrándose una variación de pH comprendida en un rango de entre 0,1 y 0,4 unidades (figura 4).

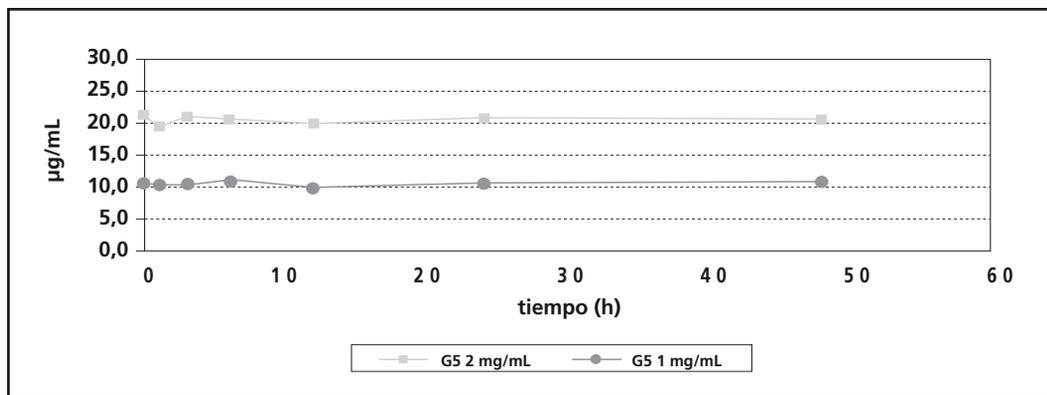
### Discusión

En la práctica clínica habitual, la tiaprida debería ser administrada mediante inyección parenteral con un intervalo de 4-6 horas. Sin embargo, en nuestro hospital es frecuente su administración en infusión continua de 24 horas. Nuestros resultados, utilizando una técnica altamente sensible y específica<sup>7</sup> como la LC/MS, confirman su estabilidad en disolución durante un período de 48 horas. En consonancia a la bibliografía consultada<sup>3,8,9</sup>, determinamos el criterio de estabilidad como la concentración de tiaprida remanente superior al 90% de la inicial.

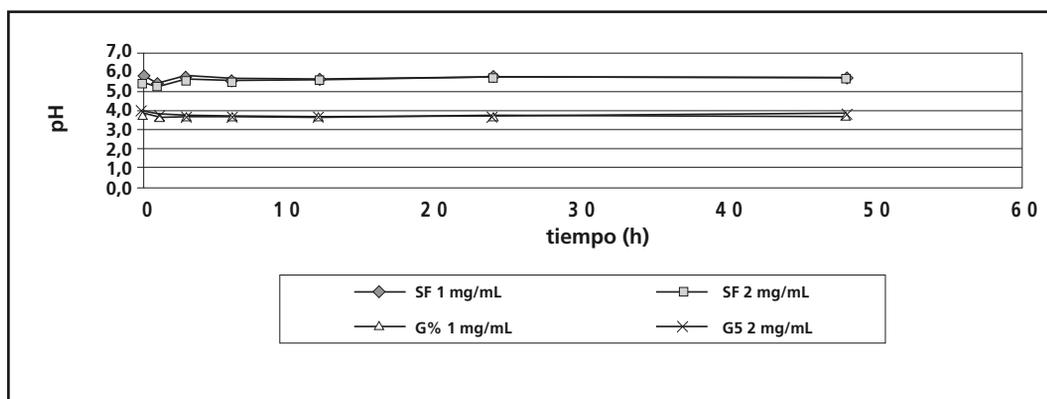
**Figura 2.** Cambios en la concentración de tiaprida con respecto al tiempo. Disolución en SF, a concentraciones de 10 y 20 µg/mL. SF: Suero Fisiológico.



**Figura 3.** Cambios en la concentración de tiaprida con respecto al tiempo. Disolución en G5, a concentraciones de 10 y 20 µg/mL. G5: Glucosa 5%.



**Figura 4.** Evolución de las cifras de pH con respecto al tiempo. SF: Suero Fisiológico; G5: Glucosa 5%.



Anteriormente, se han descrito técnicas de detección y cuantificación de tiaprida mediante métodos instrumentales espectrofluorométricos y potenciométricos<sup>10-12</sup>, pero sin estudio de estabilidad. Mediante el uso de la técnica LC/MS, hemos conseguido evitar el problema de la interferencia potencial por metabolitos de la tiaprida, una dificultad habitualmente asociada al empleo de cromatografía líquida con detección ultravioleta. De este modo, mediante la capacidad de esta técnica de separar los diferentes picos de acuerdo con la razón entre la masa y la carga eléctrica<sup>7</sup>, la técnica LC/MS proporciona un único pico para el producto puro, sin picos adicionales debidos a los posibles metabolitos generados.

Si bien es cierto que en el estudio de *Metwally et al*<sup>12</sup> se establecen cuáles son los productos de la degradación de este medicamento, estos metabolitos aparecen tras tratamientos de la tiaprida con un ácido mineral fuerte (HCl) y a concentración elevada (3 N). En cambio, nuestro trabajo determina la presencia de tiaprida en concentraciones superiores al 90% en condiciones fisiológicas, con lo que podríamos asumir que la disolución mantiene la eficacia inicial. Por otro lado, dada la elevada hidrofilia de los posibles metabolitos formados tras la hidrólisis de la tiaprida (un ácido débil y una amina primaria) es de esperar que, al originarse a concentraciones inferiores al 10% de la inicial (del orden de 0,1 mg/mL), sean fácilmente eliminados del organismo por vía renal. Por todo ello, podríamos asumir que su administración es segura para el paciente.

Así, el presente estudio presta soporte a la utilización clínica de tiaprida en perfusión continua intravenosa, práctica que pretende mantener estable la concentración plasmática del fármaco en el paciente.

En conclusión, la tiaprida en disolución en suero salino fisiológico al 0,9% y en suero glucosado al 5%, a concentraciones de 1 mg/mL y 2 mg/mL, en frascos de vidrio sin fotoprotección y a temperatura ambiente, es estable tanto física como químicamente durante 48 horas.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Agradecimientos

Los autores quieren expresar su agradecimiento al Dr. M.V. Tobin por haber revisado este trabajo, así como a Sanofi-aventis por haberles proporcionado el principio activo puro.

## Bibliografía

1. Tiaprizal® 50 mg/ml. Ficha técnica. Sanofi-Aventis España. [Consultado 15/5/2009]. Disponible en: <https://sinaem4.agemed.es/consaem/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=54263&formato=pdf&formulario=FICHAS&file=ficha.pdf>
2. Real Farmacopea Española. 3ª Edición. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid. 2005.
3. Trissel LA. Handbook on injectable drugs. 14th ed. Bethesda, MD: American Society of Health-System Pharmacists; 2007.
4. Micromedex® 1.0 (Healthcare Series). [Consultado 21/5/2009]. Disponible en [www.thomsonhc.com/hcs/librarian/ND\\_T/HCS/ND\\_PR/Main/CS/DF5D0A/DUPLICATIONSHIELDSYNC/EB08AD/ND\\_PG/PRIH/ND\\_B/HCS/ND\\_P/Main/PFDefaultActionId/hcs.main.KeywordSearch.Search](http://www.thomsonhc.com/hcs/librarian/ND_T/HCS/ND_PR/Main/CS/DF5D0A/DUPLICATIONSHIELDSYNC/EB08AD/ND_PG/PRIH/ND_B/HCS/ND_P/Main/PFDefaultActionId/hcs.main.KeywordSearch.Search)
5. Recomendaciones para la administración de medicamentos por vía parenteral. Servicio de Farmacia. Hospital Son Dureta. Palma de Mallorca. [Actualización 2004; consultado 22/5/2009]. Disponible en: [www.elcomprimido.com/FARHSD/ENLACESGUIASADMON.htm](http://www.elcomprimido.com/FARHSD/ENLACESGUIASADMON.htm)
6. Infostab association. [consultado 22/5/2009]. Disponible en: [www.stabilis.org/Monographie.php?Liste](http://www.stabilis.org/Monographie.php?Liste)
7. Pitt JJ. Principles and Applications of Liquid Chromatography-Mass Spectrometry in Clinical Biochemistry. Clin Biochem Rev. 2009 Feb;30(1):19-34.
8. Stella VJ. Chemical and Physical Bases Determining the Instability and Incompatibility of Formulated Injectable Drugs. J Parenteral Sci Technol. 1986 Jul-Aug;40(4):142-63.
9. Ortega Valín L, Del Pozo Ruiz JJ. Cómo y por qué estudiar la estabilidad de las mezclas de fármacos para uso intravenoso. Investig Clin Farm. 2006;3(3):130-135.
10. Metwally FH, et al. Stability-Indicating Methods for Determination of Tiapride in Pure Form, Pharmaceutical Preparation, and Human Plasma. J AOAC Int. 2007 Nov-Dec;90(6):1554-65.
11. Chiba R, Ogasawara A, Kubo T, Yamazaki H, Umino M, Ishizuka Y. Direct Determination of Benzamides in Serum by Column-Switching High-Performance Liquid Chromatography. Anal Sci. 2003 May;19(5):785-9.
12. Metwally FH. Membrane Sensor for the Selective Determination of Tiapride in Presence of its Degradation Products. Yakugaku Zasshi. 2007 Aug;127(8):1267-1273.

## ORIGINALES

# Indicadores de monitorización del proceso de soporte nutricional especializado

Mariola Sirvent<sup>1\*</sup>, M. Victoria Calvo<sup>2</sup>, María Sagalés<sup>3</sup>, Isaura Rodríguez-Penin<sup>4</sup>, Mercedes Cervera<sup>5</sup>, Guadalupe Piñeiro<sup>6</sup>, Sonsoles García-Rodicio<sup>7</sup>, Pilar Gomis<sup>8</sup>, Isabel Caba<sup>9</sup>, Amparo Vázquez<sup>10</sup>, María E. Gómez<sup>11</sup>, Luis Pedraza<sup>12</sup>

<sup>1</sup>BCNSP (Board Certified Nutrition Support Pharmacist), Clínica Vistahermosa, Alicante. <sup>2</sup>BCNSP (Board Certified Nutrition Support Pharmacist), Hospital Universitario de Salamanca. <sup>3</sup>BCNSP (Board Certified Nutrition Support Pharmacist), Hospital General de Granollers, Barcelona. <sup>4</sup>BCNSP (Board Certified Nutrition Support Pharmacist), Hospital Arquitecto Marcide, Área Sanitaria de Ferrol, La Coruña. <sup>5</sup>Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca. <sup>6</sup>BCNSP (Board Certified Nutrition Support Pharmacist), Complejo Hospitalario de Pontevedra. <sup>7</sup>Servicio de Farmacia, Hospital del Río Hortega, Valladolid. <sup>8</sup>Servicio de Farmacia, Hospital 12 de Octubre, Madrid. <sup>9</sup>Servicio de Farmacia, Complejo Hospitalario de Jaén. <sup>10</sup>Servicio de Farmacia, Hospital La Fe, Valencia. <sup>11</sup>Servicio de Farmacia, Hospital Central de Asturias. <sup>12</sup>Servicio de Farmacia, Hospital del Tajo, Aranjuez, Madrid.

### Resumen

**Objetivo:** Identificar y desarrollar indicadores de monitorización del proceso de soporte nutricional especializado, que permitan medir el grado de cumplimiento de los estándares de práctica establecidos.

**Método:** Se seleccionaron los estándares de práctica considerados aspectos clave del proceso sobre los que desarrollar indicadores de rendimiento. La construcción de indicadores combinó la evidencia científica con la opinión de expertos. Se identificaron los objetivos clave dentro de cada estándar cuya consecución permitiera incrementar el alcance del mismo. Se generaron iniciativas de mejora concretas vinculadas a cada objetivo clave. Por último, se definieron indicadores de monitorización que permitieran realizar un seguimiento de la implantación de las iniciativas de mejora, o bien valorar el grado de consecución de los objetivos clave identificados.

**Resultados:** Se han seleccionado 19 estándares de práctica representativos de los aspectos críticos del proceso. Se ha definido el mapa estratégico de cada estándar, identificándose un total de 43 objetivos clave. A fin de alcanzar estos objetivos clave se ha generado una cartera de mejoras integrada por 56 acciones. Por último, se han definido 44 indicadores de monitorización agrupados en tres categorías: 1. Numéricos: valoran el grado de cumplimiento del objetivo; 2. Dicotómicos (sí/no): Informan de la ejecución de las acciones de mejora; 3. Resultados de las auditorías de la práctica.

**Conclusiones:** Se dispone de indicadores de monitorización que permiten evaluar el cumplimiento de los estándares de práctica del proceso de soporte nutricional especializado y el impacto de la implantación de acciones de mejora en el mismo.

### PALABRAS CLAVE

Soporte nutricional especializado; Evaluación de la calidad; Indicadores de monitorización; Estándares de práctica; Acciones de mejora

### Indicators monitoring the process of specialized nutritional support

#### Abstract

**Objective:** To identify and develop monitoring indicators of the process of specialized nutritional support that will allow measuring the level of adherence to the established practice standards.

**Methods:** Those practice standards considered to be key elements of the process were selected to develop performance indicators. The construction of these indicators combined the scientific evidence with expert opinion. Key goals were identified within each standard provided that its consecution would allow increasing the achievement of the standard. Particular improvement initiatives associated to each key goal were generated. Lastly, monitoring indicators were defined allowing undertaking a follow-up of the implementation of the improvement initiatives or either to assess the level of achievement of the key goals identified.

**Results:** Nineteen practice standards were selected representative of the critical points of the process. The strategic map for each standard has been defined, with the identification of 43 key goals. In order to achieve these key goals, a portfolio of improvements has been generated comprising 56 actions. Finally, 44 monitoring indicators have been defined grouped into three categories: 1. *Numeric*: they assess the level of goal achievement; 2. *Dichotomic (yes/no)*: they inform on the execution of the improvement actions; 3. *Results of the practice audits*.

**Conclusions:** We have made available monitoring indicators that allow assessing the level of adherence to the practice standards of the process of specialized nutritional support and the impact of the implementation of improvement actions within this process.

### KEYWORDS

Specialized nutritional support; Quality assessment; Monitoring indicators; Practice standards; Improvement actions

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: msirvent.vistahermosa@asisa.es (Mariola Sirvent Ochando).

## Introducción

El Soporte Nutricional Especializado está considerado como una terapia de alta complejidad, cuyo empleo se asocia con un riesgo elevado de aparición de complicaciones. Algunas de ellas son extremadamente graves y pueden llegar a tener consecuencias fatales para el paciente, mientras que otras, con carácter menos grave, tienen el riesgo de interferir con los objetivos nutricionales de los pacientes. Así, la Nutrición Parenteral (NP) presenta complicaciones de carácter mecánico (relacionadas con la inserción y mantenimiento del catéter), alteraciones metabólicas y complicaciones infecciosas y hepatobiliares. Está incluida en la clasificación de medicamentos de alto riesgo, es decir, que presenta una probabilidad elevada de causar daños graves a los pacientes en caso de utilización incorrecta<sup>1</sup>. La United States Pharmacopeia (USP) tiene registrados más de 2.500 errores relacionados con la NP en un periodo de 5 años<sup>2</sup>. Más recientemente, la American Society of Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN) ha comunicado 9 muertes asociadas con la administración de mezclas de NP contaminadas<sup>3</sup>.

La otra modalidad de soporte nutricional, la Nutrición Enteral (NE), tampoco está exenta de complicaciones (mecánicas, infecciosas, gastrointestinales y metabólicas) y errores que afectan a la seguridad del paciente. La USP y el Institute for Safe Medication Practices (ISMP) comunicaron en un periodo de 6 años (2000-2006) 24 incidentes asociados a errores en la utilización de nutrición enteral, de los cuales el 33% correspondieron a sucesos centinela (daño permanente, situaciones potencialmente fatales, muerte)<sup>4</sup>.

Por consiguiente, los riesgos potenciales asociados al Soporte Nutricional Especializado (SNE) junto con su elevada complejidad, lo convierten en una práctica en la que resulta imprescindible su normalización o estandarización<sup>5</sup>. La protocolización del Soporte Nutricional Especializado cuando aplica las guías clínicas, estándares de práctica y recomendaciones actuales<sup>6-14</sup> disminuye drás-

ticamente la variabilidad clínica no justificada, lo que tiene un impacto directo en la mejora de la calidad y en la minimización de los riesgos asociados con la utilización de este tipo de terapia<sup>15,16</sup>.

Conscientes de la importancia de la normalización en esta área, el Grupo de Nutrición de la SEFH definió, y posteriormente desarrolló en un segundo documento, los estándares de práctica del farmacéutico de hospital en el proceso de cuidado nutricional especializado<sup>17,18</sup>. Estos estándares reflejan la práctica considerada de referencia para asegurar una atención nutricional de calidad, segura y eficiente, habiéndose definido tres categorías o grados de recomendación de la práctica (GR): GR1, Recomendación de máxima práctica; GR2, Recomendación de práctica aconsejable; GR3, Recomendación de práctica posible. Los estándares consideran que la provisión de SNE no es un acto aislado, limitado a la selección de una fórmula de alimentación, sino que requiere de numerosas actuaciones centradas en el paciente, tanto previas como posteriores al diseño o selección de la fórmula. Cuando se agrupan todas las actuaciones que guardan relación entre sí se construye una etapa o subproceso; el resultado de ordenar todas las etapas de forma secuencial, siguiendo el mismo orden con que suceden los acontecimientos, es la definición de un proceso. En los estándares de práctica se define el SNE como un proceso, en el que se identifican unas etapas o subprocesos asistenciales y otros subprocesos de apoyo al servicio (Figura 1).

Una vez definida la práctica de referencia con sus correspondientes grados de recomendación, resulta imprescindible disponer de una herramienta que permita cuantificar en qué medida nuestra práctica se aproxima a la establecida en el estándar (alcance o grado de cumplimiento de los estándares), y que además permita realizar el seguimiento y la trazabilidad de los resultados derivados de la implantación de acciones de mejora. Para dar respuesta a esta necesidad, el Grupo de Nutrición se planteó como objetivo el identificar y desarrollar indicadores de monitorización representativos de los estándares



**Figura 1.** Etapas definidas en el proceso de Soporte Nutricional Especializado.

de práctica que definen el proceso de SNE, a partir de los cuales cada Institución pudiera construir su propio cuadro de mandos integral del proceso.

## Métodos

Para el desarrollo de este trabajo se incorporó al grupo un experto en calidad, de forma que se pudiera disponer de un consultor en todo el desarrollo del proyecto. En la primera reunión del grupo de trabajo este experto desarrolló una acción formativa sobre aspectos metodológicos para la identificación y construcción de indicadores de calidad. Se definieron las características de los indicadores, que debían ser: objetivos, fácilmente medibles, cuantificables, y sensibles a las acciones de mejora implantadas. Como base para iniciar la construcción de los indicadores, se planteó vincular cada estándar de práctica con un indicador de rendimiento del proceso, de forma que éste permitiera evaluar el grado de cumplimiento del estándar.

Ante la escasa viabilidad de construir un cuadro de mandos integrado por 97 indicadores de calidad, uno por cada estándar de práctica<sup>18</sup>, fue necesario introducir criterios de priorización para seleccionar los estándares más representativos, de forma que solo se construyeran indicadores sobre aquellos considerados como aspectos clave del proceso. Siguiendo este criterio, se seleccionaron únicamente los estándares con una recomendación de máxima práctica (GR1). A pesar de ello, el número de estándares continuó siendo excesivamente elevado (62 GR1), por lo que el siguiente paso consistió en seleccionar entre éstos los más representativos de cada etapa y del proceso global. Con esta premisa se repartieron todas las etapas del proceso de SNE entre los miembros del grupo.

Una vez seleccionados los estándares más representativos de cada subproceso, se procedió a definir sus indicadores asociados. En la elaboración de indicadores se aplicó una metodología de consenso, combinando la evidencia científica con la opinión de expertos, y aplicando elementos procedentes de las técnicas Delphi y del Grupo Nominal.

La construcción de indicadores contempló los siguientes aspectos:

- Descripción del indicador: carácter numérico (razón, proporción, ...) o variable dicotómica (sí/no). Permite medir el alcance del estándar.
- Fundamento del indicador: descripción de aquello que se pretende medir con el indicador
- Estándar de cumplimiento
- Frecuencia de medida
- Muestra
- Realización del indicador: descripción del método de cálculo del indicador
- Factores críticos de éxito para la implantación: identificación de los factores clave asistenciales y no asis-

tenciales necesarios para alcanzar el estándar de práctica.

- Fuentes de información: Identificación de bases de datos y fuentes de procedencia de la información necesaria para la obtención del indicador.

Con todas las propuestas presentadas por los miembros del grupo se elaboró un primer borrador que fue analizado individualmente. Posteriormente se celebró una segunda reunión en la que se revisó este borrador y se discutieron las aportaciones y comentarios realizados al mismo, obteniendo con ello un nuevo borrador.

El siguiente paso consistió en realizar una valoración subjetiva de la sensibilidad de los indicadores propuestos ante la implantación de acciones de mejora. Este proceso puso de manifiesto la necesidad de incrementar la sensibilidad de los indicadores para detectar los cambios producidos en el alcance del estándar tras la realización de una acción de mejora concreta. Para conseguir este nuevo objetivo, se procedió a definir el mapa estratégico de cada estándar, identificando para ello los objetivos clave dentro de cada estándar cuya consecución permitiera incrementar el alcance del mismo.

Tras desagregar cada estándar en sus objetivos, se generaron iniciativas de mejora concretas vinculadas a cada objetivo clave. Estas acciones se diseñaron de tal forma que, si su implantación contribuía a alcanzar el objetivo, necesariamente esto tendría un impacto directo en el grado de cumplimiento del estándar, mejorando en algún aspecto la calidad del subproceso del SNE. Por último, se volvieron a definir indicadores de monitorización que permitieran realizar un seguimiento de las iniciativas de mejora propuestas, o bien valorar el grado de consecución de cada uno de los objetivos clave identificados. De esta forma se migró desde un modelo basado en indicadores asociados a los estándares de práctica, hacia un modelo dotado de una mayor sensibilidad al estar basado en indicadores asociados a los aspectos clave de cada estándar, como queda recogido en la figura 2. El borrador obtenido tras incorporar estos cambios fue revisado y finalmente aprobado por los miembros del equipo.

## Resultados

El documento íntegro que recoge todos los indicadores de monitorización definidos para mejorar el proceso de Soporte Nutricional Especializado se muestra en el Anexo 1, que se encuentra disponible en la siguiente dirección [www.grupoaulamedica.com/fh/pdf/154A.pdf](http://www.grupoaulamedica.com/fh/pdf/154A.pdf)

Se han seleccionado 19 estándares de práctica representativos de los principales aspectos críticos del proceso de SNE, que se recogen en la tabla 1. A su vez, para cada estándar se ha definido un mapa estratégico con sus respectivos objetivos clave. Ello ha permitido identificar un total de 43 *objetivos clave* en conjunto (tabla 2), distribuidos del siguiente modo: cribado nutricional 2 (4,7%),



**Figura 2.** Modelo de desarrollo de indicadores de monitorización basado en los objetivos clave de cada estándar de práctica y seguimiento de las acciones de mejora.

valoración nutricional 1 (2,3%), plan de cuidados nutricionales 3 (6,9%), formulación y elaboración 30 (69,9%), dispensación 3 (6,9%), administración 2 (4,7%), monitorización 1 (2,3%) y gestión 1 (2,3%).

A fin de alcanzar los objetivos clave identificados en cada estándar, se ha generado una *cartera de mejoras* integrada por 56 acciones. En la mayoría de los objetivos se ha definido como mínimo una acción, si bien en algunos casos no se ha identificado ninguna iniciativa asociada, mientras que en otros se han propuesto dos o incluso tres acciones de mejora. Todas estas iniciativas de mejora, expuestas en la tabla 3, pueden agruparse en cinco categorías diferentes:

- Elaboración e implantación de procedimientos, protocolos, registros e impresos para alcanzar los objetivos clave propuestos (12 acciones; 21,4%).
- Elaboración de mecanismos o herramientas de comprobación y evaluación de la práctica (14 acciones; 25%).
- Actualización de las fuentes de información (3 acciones; 5,4%).
- Acciones de planificación (7 acciones; 12,5%).
- Acciones relacionadas con aspectos concretos de la práctica (20 acciones; 35,7%).

Por último, se han definido 44 *indicadores de monitorización* para valorar el grado de consecución de los objetivos clave de cada estándar. Se dispone de tres tipos de indicadores:

- Numéricos: valoran en términos porcentuales el grado de cumplimiento del objetivo.
- Dicotómicos (sí/no): Informan de la ejecución de las acciones de mejora.
- Resultados de las auditorías de la práctica.

El mapa de indicadores de monitorización del proceso de soporte nutricional especializado se muestra en la tabla 4.

## Discusión

El soporte nutricional especializado es un proceso de gran complejidad que ofrece múltiples oportunidades para la aparición de errores de medicación en sus distintas etapas: prescripción, formulación, elaboración, administración o monitorización del tratamiento<sup>19</sup>. A pesar de ello su uso, lejos de reducirse, se ha visto incrementado, por lo que se ha propuesto la estandarización de todo el proceso, desde la valoración nutricional del paciente y

**Tabla 1.** Estándares de práctica del proceso de Soporte Nutricional Especializado seleccionados para la construcción de indicadores de monitorización

Subproceso	Estándar de Práctica
<b>Cribado Nutricional (CN)</b>	CN.1 Participar en el equipo multidisciplinar de soporte nutricional para el desarrollo y la implantación de sistemas de cribado nutricional en el ingreso
<b>Valoración Nutricional (VN)</b>	VN.3 Valorar de forma objetiva y subjetiva la información disponible para prevenir o identificar las interacciones nutriente – nutriente, medicamento – nutriente, medicamento- medicamento y nutriente – enfermedad.
<b>Plan de Cuidados Nutricionales (PCN)</b>	PCN.1 Contribuir al desarrollo y la ejecución del plan de cuidados nutricionales, garantizando que este incluya: <ol style="list-style-type: none"> <li>Objetivos inmediatos y a largo plazo.</li> <li>El cálculo de los requerimientos diarios de energía, proteínas, vitaminas, minerales y líquidos.</li> <li>Duración prevista del tratamiento nutricional.</li> <li>La vía de administración y la composición de la fórmula.</li> <li>El tratamiento farmacológico relacionado con el tratamiento nutricional.</li> <li>El método de administración.</li> <li>El seguimiento, la valoración y el tratamiento de las complicaciones asociadas al tratamiento nutricional.</li> <li>El manejo de las interacciones detectadas.</li> <li>La educación al paciente y/o su familia, respecto al papel del tratamiento nutricional y a los objetivos o resultados que se esperan alcanzar.</li> <li>La valoración de aspectos económicos del plan nutricional.</li> </ol>
	PCN.2 Participar en la selección del soporte nutricional a administrar, considerando aspectos psicosociales y socioeconómicos que puedan influir en su selección
<b>Formulación y Elaboración (FE)</b>	FE.1 Asegurar que la NP y la NE sean adecuadas a la patología del paciente y a la vía de acceso, teniendo en cuenta la existencia de disfunción orgánica y la administración de cantidades significativas de líquidos y nutrientes por otras vías.
	FE.3 Garantizar que las preparaciones de NP se realizan siguiendo las normas y los procedimientos relativos a limpieza y desinfección del área, empleo de técnica aséptica, utilización de cabinas de flujo laminar, elaboración de unidades nutrientes (secuencia de incorporación de aditivos y componentes) y evaluación del producto terminado.
	FE.4 La preparación debe realizarse en CFL horizontal o vertical (clase 100) utilizando técnica aséptica y bajo la dirección de un farmacéutico especialista en Farmacia Hospitalaria. La cabina se debe ubicar en un área controlada y de acceso limitado.
	FE.5 Disponer de un plan de mantenimiento de las CFL.
	FE.6 Someter al personal de elaboración a un proceso de entrenamiento y evaluación periódica.
	FE.7 Garantizar la realización de controles periódicos de las condiciones microbiológicas ambientales del lugar de elaboración.
	FE.9 Garantizar que las fórmulas de NE las elabora personal entrenado, en un ambiente limpio. Se deben utilizar siempre que sea posible fórmulas de Nutrición Enteral listas para su uso.
	FE.14 Utilizar métodos para la detección y prevención de incompatibilidades en las NP
	FE.27 Las formulaciones de NP y de NE deben estar correctamente etiquetadas, envasadas y almacenadas para asegurar su estabilidad.
<b>Dispensación (D)</b>	D.1 Dispensar diariamente, en el horario establecido, las UN parenterales y los preparados de NE elaborados a partir de productos comerciales
	D.3 <i>Dispensación ambulatoria:</i> Antes de la dispensación, asegurar que el paciente y el cuidador conocen perfectamente el modo de administración y los requisitos necesarios para ello.
	D.5 <i>Dispensación ambulatoria:</i> Asegurar una correcta cadencia de dispensación y en condiciones adecuadas
Administración (AD)	AD.3 Participar en el diseño, la implantación y el seguimiento de protocolos que contemplen: <ol style="list-style-type: none"> <li>Administración en Y de medicamentos y NP</li> <li>Administración de medicamentos por sonda en pacientes con NE.</li> </ol>
<b>Monitorización (MSN)</b>	MSN.1 Participar en el desarrollo y la implantación de protocolos normalizados para la MSN.
<b>Gestión (G)</b>	G.3 Participar en la selección y la actualización de los productos utilizados en la nutrición artificial para su inclusión en la guía farmacoterapéutica.

NP: Nutrición Parenteral; NE: Nutrición Enteral; CFL: Cabina de flujo laminar; UN: Unidades Nutrientes.

**Tabla 2.** *Objetivos clave definidos para cada estándar de práctica*

Estándar de Práctica	Objetivo Clave
CN.1 Participar en el desarrollo y la implantación de sistemas de cribado nutricional en el ingreso	Fomentar que los pacientes que ingresen en el hospital se sometan a un cribado nutricional. Promover que en la historia clínica de TODOS los pacientes ingresados figuren peso y talla.
VN.3 Valorar la información disponible para prevenir o identificar interacciones	Prevenir o identificar interacciones fármaco-nutriente.
PCN.1 Contribuir al desarrollo y la ejecución del plan de cuidados nutricionales	Contribuir al desarrollo y la ejecución del plan de cuidados nutricionales. Garantizar que el PCN incluya un mínimo de 5 de los apartados definidos en el estándar.
PCN.2 Participar en la selección del soporte nutricional a administrar	Participar en la selección del soporte nutricional a administrar.
FE.1 Asegurar que la NP y la NE sean adecuadas a la patología del paciente y a la vía de acceso	Comprobar que la fórmula es adecuada a las características del paciente (patología, vía de acceso, disfunción orgánica, aportes extras de nutrientes) Estandarizar el procedimiento de solicitud de fórmulas de NP Potenciar el uso de la prescripción electrónica de NP Disponer de formulaciones o dietas estándar de NP Validar la composición de la fórmula de NP: comprobar las cantidades y distribución de nutrientes, la osmolaridad y compatibilidad, y clarificar aportes inusuales. Comprobar la adecuación de la dieta enteral a: • Enfermedad • Vía • Existencia disfunción orgánica y metabólica Comprobar que la cantidad de fórmula enteral aportada es adecuada a las necesidades del paciente. Aplicar un algoritmo en la selección de dietas enterales.
FE.3 Garantizar que las preparaciones de NP se realizan siguiendo las normas y los procedimientos	Disponer de los procedimientos incluidos en la descripción del estándar. Disponer de personal entrenado. Registrar las actividades recogidas en el estándar.
FE.4 La preparación debe realizarse en CFL (clase 100), ubicada en un área controlada	Elaborar las NP en CFL (clase 100). Controlar periódicamente el área donde se ubica la cabina de flujo laminar. Controlar acceso y circulación de materiales.
FE.5 Disponer de un plan de mantenimiento de las CFL.	Realizar un mantenimiento preventivo de las CFL.
FE.6 Someter al personal elaborador a un entrenamiento y evaluación periódicas	Garantizar la formación y competencia adecuadas del personal que elabora las NP. Entrenar adecuadamente al personal elaborador. Evaluar la competencia del personal elaborador.

**Tabla 2.** *Objetivos clave definidos para cada estándar de práctica (cont.)*

Estándar de Práctica	Objetivo Clave
FE.7	<p>Garantizar el control periódico de las condiciones microbiológicas ambientales del lugar de elaboración.</p> <p>Controlar periódicamente las condiciones microbiológicas ambientales del lugar de elaboración.</p>
FE.9	<p>Garantizar que las fórmulas de NE las elabora personal entrenado, en un ambiente limpio. Se deben utilizar siempre que sea posible fórmulas listas para su uso.</p> <p>Realizar todas las manipulaciones de las fórmulas de NE en el Servicio de Farmacia.</p> <p>Disponer de un espacio físico específico para la manipulación de las fórmulas.</p> <p>Disponer de un manual de procedimientos sobre condiciones de manipulación de las fórmulas enterales.</p> <p>Disponer de un protocolo de capacitación del personal elaborador.</p> <p>Fomentar el empleo de fórmulas que no requieren manipulación previa a su administración.</p>
FE.14	<p>Utilizar métodos para la detección y prevención de incompatibilidades en las NP</p> <p>Detectar incompatibilidades entre los componentes de la fórmula.</p> <p>Prevenir incompatibilidades.</p>
FE.27	<p>Las formulaciones de NP y de NE deben estar correctamente etiquetadas, envasadas y almacenadas para asegurar su estabilidad.</p> <p>Etiquetar correctamente las fórmulas de NP y NE.</p> <p>Proteger las mezclas de NP de la luz.</p> <p>Proteger las mezclas de los procesos de oxidación y peroxidación lipídica, especialmente en NP de larga duración o cuando la preparación se realice varios días antes de la administración</p> <p>Diferenciar jeringas para administración de NE de las empleadas para administración intravenosa.</p>
D.1	<p>Dispensar diariamente las NP y NE elaboradas a partir de productos comerciales</p> <p>Dispensar cada día las fórmulas en el horario establecido.</p>
D.3	<p><i>Dispensación nutrición domiciliaria:</i> Antes de la dispensación, asegurar que el paciente y el cuidador conocen el modo de administración</p> <p>Confirmar los conocimientos teóricos y prácticos del paciente/cuidador sobre las características de la técnica de administración del soporte nutricional.</p>
D.5	<p><i>Dispensación nutrición domiciliaria:</i> Asegurar una correcta cadencia de dispensación y en condiciones adecuadas</p> <p>Dispensar las mezclas de NP en condiciones adecuadas para el traslado a domicilio.</p>
AD.3	<p>Participar en el diseño, la implantación y el seguimiento de protocolos de administración de medicamentos y nutrición.</p> <p>Implantar protocolos sobre la administración de medicamentos conjuntamente con el soporte nutricional.</p> <p>Evaluar el cumplimiento de los protocolos.</p>
MSN.1	<p>Participar en el desarrollo y la implantación de protocolos para la MSN.</p> <p>Disponer de los protocolos necesarios para la monitorización.</p>
G.3	<p>Participar en la selección de los productos de nutrición artificial para su inclusión en la guía farmacoterapéutica</p> <p>Participar en la selección de las fórmulas disponibles.</p>

**Tabla 3.** Cartera de iniciativas de mejora asociadas a los objetos clave**Iniciativas de mejora****A. Elaboración e implantación de procedimientos, protocolos, registros e impresos**

- Procedimientos y/o protocolos sobre:
  - Cribado nutricional
  - Aspectos relacionados con la preparación de Nutrición Parenteral (limpieza y desinfección del área de elaboración, acceso y circulación de personas y materiales en dicha área, empleo de técnica aséptica, utilización de la cabina de flujo laminar, elaboración de nutrición parenteral, evaluación del producto final)
  - Manipulación de las fórmulas de nutrición enteral
  - Capacitación del personal elaborador
  - Administración de medicamentos en Y con la NP y por sonda de alimentación
  - Monitorización del soporte nutricional (controles durante la administración, parámetros para la prevención, detección y tratamiento de las complicaciones y frecuencia de determinación, valoración de la tolerancia y efectividad del soporte nutricional)
- Registros:
  - Plan de cuidado nutricionales
  - Limpieza del área de elaboración
  - Elaboración y evaluación del producto final
- Impreso normalizado de solicitud de fórmulas

**B. Elaboración de mecanismos o herramientas de comprobación y evaluación de la práctica**

- Listados de comprobación de:
  - Adecuación de la fórmula a las características del paciente
  - Estabilidad y compatibilidad de la mezcla
  - Requisitos estructurales del área de elaboración
  - Adecuadas prácticas del personal elaborador
  - Conocimientos adquiridos por el paciente
- Documentar la experiencia del personal elaborador:
  - Modelo de evaluación de conocimientos teóricos
  - Desarrollar metodología estandarizada del test de simulación del proceso de elaboración
  - Auditoría de la práctica de elaboración
- Certificar periódicamente las condiciones ambientales del área de elaboración.
- Valorar los conocimientos del paciente sobre las características de la técnica de administración
- Auditorías de la práctica:
  - Administración de fármacos con el soporte nutricional
  - Valoración del grado de implantación de los protocolos de monitorización

**C. Actualización de las fuentes de información**

- Base de datos sobre interacciones fármaco-nutriente con relevancia clínica.
- Sistemas de alerta de incompatibilidades informatizado
- Estabilidad y compatibilidad sobre la incorporación de fármacos a las fórmulas

**D. Acciones de planificación**

- Elaborar un plan de formación para el personal elaborador
- Definir el plan de mantenimiento de las cabinas de flujo laminar
- Desarrollar un perfil del personal que elabora las NP, identificando competencias técnicas y no técnicas
- Establecer un plan de control ambiental del área de elaboración
- Planificar la difusión e implantación de los protocolos
- Coordinar los horarios de elaboración y dispensación de las fórmulas
- Definir criterios que permitan normalizar los informes de evaluación y la selección de las fórmulas y preparados de nutrición artificial.

**Tabla 3.** Cartera de iniciativas de mejora asociadas a los objetos clave (cont.)**Iniciativas de mejora****E. Iniciativas de mejora relacionadas con aspectos concretos de la práctica**

- Realizar el cribado en las poblaciones de riesgo de desnutrición.
- Trabajar junto con el departamento de calidad asistencial para incluir los campos de peso y talla en el registro de ingreso.
- Incorporar al farmacéutico en la atención clínica del paciente.
- Utilizar prescripción electrónica.
- Estandarizar la composición de las nutriciones parenterales.
- Elaborar un algoritmo de selección de dietas enterales.
- Excluir las nutriciones parenterales «listas para usar» de las dotaciones de las unidades de hospitalización.
- Dispensar las NP con todos los aditivos incorporados, incluidas vitaminas y oligoelementos.
- No dispensar ni módulos ni dietas enterales en polvo
- No dispensar contenedores vacíos de nutrición enteral
- Seleccionar los preparados de NE cuya presentación permita la administración directa al paciente mediante un equipo universal.
- Diseñar etiqueta identificativa de la nutrición parenteral conforme a lo especificado en los estándares de práctica
- Emplear bolsas fotoprotectoras en las NP
- Emplear bolsa de NP multicapa
- Emplear jeringas orales en la administración de NE
- Dispensar las mezclas de NP/NE diariamente
- Utilizar fuentes de nutrientes de mayor estabilidad en la elaboración de NP
- Disponer de contenedores específicos para el traslado de las mezclas de NP a domicilio
- Proporcionar información al paciente sobre la administración del soporte nutricional en el domicilio
- Incluir los productos de nutrición artificial en la Guía Farmacoterapéutica

NP: Nutrición Parenteral; NE: Nutrición Enteral

prescripción hasta la finalización del tratamiento, con el objetivo de mejorar la seguridad y eficiencia de este tipo de tratamiento. El documento desarrollado por el Grupo de Nutrición de la SEFH con la propuesta de estandarización del soporte nutricional especializado<sup>18</sup> ha supuesto una mejora en la práctica de esta modalidad terapéutica entre nuestro colectivo, como ha sido puesto de manifiesto en un estudio no publicado del propio grupo de Nutrición<sup>20</sup>. Diversos estudios publicados desde el año 2009 se han basado en alguno de los estándares propuestos en dicho documento<sup>21-28</sup>.

En la última década se ha apreciado un interés creciente en la minimización de errores e incremento de la seguridad del paciente en todos los aspectos de la atención sanitaria<sup>29</sup>. Ello es facilitado mediante la adherencia a estándares o guías de práctica clínica basadas en la evidencia científica. Como en otras intervenciones o procesos, en el caso de la nutrición clínica el cumplimiento de los estándares o las guías de práctica clínica solamente se puede valorar mediante un programa de calidad que identifique las dificultades y barreras que surgen en la aplicación del soporte nutricional en la práctica clínica diaria. Entonces, además del esfuerzo dedicado al desarrollo de estándares, es necesario el diseño de indicadores de calidad que controlen la correcta aplicación de

estos estándares. Los indicadores de calidad se definen como relaciones cuantitativas que evalúan aspectos críticos de la atención sanitaria, están basados en la evidencia científica y pueden ser valorados de forma consistente y comparable en todos los sistemas de salud a lo largo del tiempo<sup>30</sup>.

El proceso de SNE es de carácter eminentemente multidisciplinar, siendo su complejidad de tal magnitud que ofrece múltiples oportunidades para la implementación de actuaciones de mejora en su aplicación. En este trabajo se han identificado, entre todos los estándares considerados de máxima práctica por la SEFH, aquellos valorados por el grupo como los más representativos de cada subproceso. Los 49 indicadores de monitorización definidos en este trabajo en base a las iniciativas de mejora previamente identificadas, nos permitirán cuantificar nuestro grado de adherencia a los estándares. El Instituto de Medicina (IOM) ha identificado 6 objetivos de calidad en la asistencia sanitaria: seguridad del paciente, efectividad, eficiencia, orientación al paciente, oportunidad y equidad<sup>31</sup>. Siguiendo estos criterios de calidad, se identificaron las iniciativas de mejora asociadas a los objetivos clave así como los indicadores de monitorización basados en ellas. Se han definido indicadores cuyo cumplimiento afectará a la seguridad del paciente (ej. cribado, formu-

**Tabla 4.** Mapa de indicadores de monitorización del proceso de soporte nutricional especializado**Subproceso: Cribado nutricional (CN)**

- IM\_CN01 • Numero de pacientes que se someten a un cribado nutricional en menos de 24h / número total de pacientes x100  
 IM\_CN02 • N° de historias clínicas donde conste el peso y la talla del paciente/total de historias clínicas

**Subproceso: Valoración nutricional (VN)**

- IM\_VN01 • N° pacientes con SNE evaluados ante potenciales interacciones / N° de pacientes con SNE x 100

**Subproceso: Plan de cuidados nutricionales (PCN)**

- IM\_PCN01 • N° de pacientes en los que el farmacéutico contribuye al desarrollo del PCN/N° total de pacientes que reciben SNE x 100  
 IM\_PCN02 • N° de pacientes cuyo PCN incluye un mínimo de 5 de los apartados desarrollados en la descripción del estándar/N° de pacientes con SNE  
 IM\_PCN03 • N° de pacientes en los que el farmacéutico participa en la selección del soporte nutricional considerando los criterios desarrollados en la descripción del estándar/N° total de pacientes que reciben SNE

**Subproceso: Formulación y elaboración (FE)****Formulación**

- IM\_FE01 • N° Nutriciones Parenterales adecuadas al peso, talla, y patología del paciente/n° total de nutriciones parenteralesx100  
 IM\_FE02 • Disponer del modelo normalizado de solicitud de NP en un tiempo concreto  
 IM\_FE03 • Pacientes con prescripción electrónica de NP/total de pacientes con NP  
 IM\_FE04 • N° de fórmulas de NP estandarizadas empleadas/N° de fórmulas de NP empleadas  
 IM\_FE05 • N° de nutriciones parenterales validadas/N° de nutriciones parenterales dispensadas  
 IM\_FE06 • N° de pacientes con validación de su NE /n° de pacientes con NE  
 IM\_FE07 • Pacientes con comprobación de la adecuación de la NE a sus necesidades/ n° de pacientes con NE  
 IM\_FE08 • Disponer del algoritmo de selección de dietas enterales en un tiempo determinado

**Preparación de NP**

- IM\_FE09 • Desarrollo e implantación de los procedimientos sobre elaboración de NP en un tiempo concreto  
 IM\_FE10 • Disponer del plan de formación del personal elaborador en un tiempo determinado  
 IM\_FE11 • N° registros de limpieza del área de elaboración/días hábiles de limpiezax100  
 IM\_FE12 • N° de registros de elaboración y evaluación de las NP/N° de NP elaboradas  
 IM\_FE13 • N° NP elaboradas en cabina de flujo laminar /n° total de NP administradas x100  
 IM\_FE14 • Resultados de las auditorías internas sobre las condiciones del área de elaboración  
 IM\_FE15 • Resultados de las certificaciones: N° de revisiones en las que se alcanzan los requisitos ambientales de la sala/N° revisiones realizadas  
 IM\_FE16 • Resultados de la auditoria interna con relación al cumplimiento de los protocolos de acceso y circulación de materiales en el área de elaboración  
 IM\_FE17 • Mantenimientos preventivos de la CFL realizados/Mantenimientos preventivos de la CFL establecidos  
 IM\_FE18 • Disponer del perfil del puesto de trabajo del personal elaborador en un tiempo determinado  
 IM\_FE19 • N° de personas con evaluaciones de la competencia profesional realizadas /n° de personas que elaboran NP x 100  
 IM\_FE20 • N° controles microbiológicos ambientales y de superficies de la CFL realizados/n° de controles previstos en el plan de control ambientalx100

**Preparación de NE**

- IM\_FE21 • Aplicar las acciones de mejora en un tiempo determinado (Acciones: No dispensar ni módulos o dietas de NE en polvo, ni contenedores vacíos)  
 IM\_FE22 • Resultados de la auditoria interna sobre las características del espacio físico de elaboración de las NE  
 IM\_FE23 • Disponer del manual de procedimientos sobre condiciones de manipulación de las fórmulas de NE en un tiempo determinado  
 IM\_FE24 • Disponer del protocolo de capacitación del personal que manipula NE en un tiempo preestablecido  
 IM\_FE25 • N° nutriciones enterales (NE) listas para su uso/total de NEx100

**Compatibilidad y estabilidad de la NP**

- IM\_FE26 • Resultados de la auditoria de la práctica (prevención de incompatibilidades)

**Etiquetado y acondicionamiento**

- IM\_FE27 • N° nutriciones artificiales etiquetadas según el documento de estandarización/n° de nutriciones artificiales que requieran etiquetadox100  
 IM\_FE28 • Resultados de la auditoria de la práctica (protección de la luz de las fórmulas de NP)  
 IM\_FE29 • Resultados de la auditoria de la práctica (protección de la NP de la oxidación y peroxidación)  
 IM\_FE30 • Resultados de la auditoria de la práctica (empleo de jeringas orales para NE)

**Tabla 4.** Mapa de indicadores de monitorización del proceso de soporte nutricional especializado (cont.)**Subproceso: Dispensación (D)**

IM_D01	• N° de UN reclamadas por no estar preparadas en el momento de la dispensación / N° de UN dispensadas
IM_D02	• N° de pacientes con nutrición domiciliaria en los que se ha comprobado que disponen de los conocimientos necesarios sobre la administración del SN/ N° de pacientes con SN domiciliario dispensado desde farmacia
IM_D03	• N° NP dispensadas en contenedores que garanticen su correcta conservación durante el traslado a domicilio/ N° total de NP dispensadas

**Subproceso: Administración (AD)**

IM_AD01	• Disponer de los protocolos sobre administración de medicamentos y nutrición en el tiempo establecido
IM_AD02	• Resultados de la auditoria de la práctica sobre el cumplimiento de los protocolos de administración

**Subproceso: Monitorización (MSN)**

IM_MSN01	• Disponer de los protocolos de monitorización en un tiempo determinado
IM_MSN02	• Resultados de las auditorías internas sobre el cumplimiento de los protocolos de monitorización

**Subproceso: Gestión (G)**

IM_G01	• N° de productos de nutrición artificial (NA) incluidos en GFT /N° total de productos de NA disponibles en el centro
--------	---

IM: Indicador de Monitorización; SNE: Soporte Nutricional Especializado; NP: Nutrición Parenteral; NE: Nutrición Enteral; CFL: Cabina de Flujo Laminar; UN: Unidades Nutrientes; SN: Soporte Nutricional; GFT: Guía Farmacoterapéutica; NA: Nutrición Artificial

lación), a la efectividad del tratamiento (ej. valoración del estado nutricional y plan de cuidados nutricionales), a la eficiencia (ej. gestión, formulación), a la oportunidad en el tiempo de ejecución (ej. dispensación), y a la formación del paciente (ej. dispensación).

Son escasas las publicaciones que definen indicadores de calidad relacionados con el soporte nutricional, habiéndose descrito fundamentalmente indicadores de resultado<sup>15,32,33</sup>. Los indicadores de monitorización descritos en este trabajo están centrados en el propio proceso del soporte nutricional, los cuales por sí mismos pueden contribuir al cumplimiento de los estándares basados en la evidencia científica previamente desarrollados por nosotros. Puesto que los indicadores representan un juicio acerca de la calidad del servicio ofrecido, habitualmente el cumplimiento de los indicadores del proceso está asociado con mejores resultados<sup>34</sup>. En este sentido, los equipos de soporte nutricional, siguiendo una metodología sistemática, han demostrado mejoras significativas en los resultados alcanzados con el soporte nutricional<sup>35</sup>.

La metodología de consenso empleada en el diseño de los indicadores aquí presentados ha facilitado la síntesis de las opiniones de los expertos del grupo de trabajo, a la vez que nos ha permitido combinarlas con la evidencia científica en la que estaban basados los estándares que constituyeron el punto de partida. Este procedimiento de trabajo confiere validez a la herramienta de mejora de calidad diseñada, a la vez que facilita que los indicadores cumplan con los requisitos propuestos de objetividad, factibilidad y sensibilidad al cambio<sup>36</sup>. Los indicadores de monitorización descritos permitirán identificar, corregir y monitorizar los problemas, mejorando así la calidad del proceso de soporte nutricional y la seguridad

del paciente. Los indicadores no proporcionan respuestas definitivas sino que nos permitirán conocer la calidad y los problemas en la aplicación del proceso del soporte nutricional. Su utilización en distintas instituciones, además de servir para identificar las intervenciones oportunas y aumentar la consistencia y uniformidad en los servicios ofrecidos, nos permitirá realizar una validación de los mismos. Como el número de indicadores aún es elevado, el proyecto de trabajo para una etapa posterior es la selección de aquellos que demuestren ser más importantes y más realistas, es decir fácilmente implementados con los recursos disponibles a un coste razonable.

En conclusión, se ha desarrollado un modelo para mejorar la práctica del soporte nutricional especializado basado en la identificación de estándares e indicadores de monitorización, que permite la autoevaluación de las mejoras conseguidas en el proceso tras la aplicación de acciones concretas incluidas en una amplia cartera de iniciativas de mejora. Este modelo permite disponer de un cuadro de mandos integral del proceso práctico, sencillo y válido para su aplicación en cualquier entorno hospitalario.

## Bibliografía

1. ISMP España. Recomendaciones para la prevención de errores de medicación. Boletín nº27 (junio 2008). Disponible en: <http://www.ismp.espana.org>
2. The US Pharmacopeia Center for the Advancement of Patient Safety. MEDMARX and the Medication Errors Reporting Program. [Acceso: 18-02-2011]. Disponible en: <http://www.usp.org/pdf/EN/patientSafety/capsLink2004-02-01.pdf>
3. ASPEN response to patients deaths in Alabama from contaminated parenteral nutrition. 23 marzo 2011. [último acceso: 13-05-2011]. Disponible en: <http://www.nutritioncare.org/WorkArea/showcontent.aspx?id=6176>

4. Guenter P, Hicks R, Simmons D, Crowley J, Joseph S, Croteau R, et al. Enteral feeding misconnections: A consortium position statement. *The Joint Commission Journal on Quality and Patient Safety*. 2008;34:285-92.
5. Kochevar M, Guenter P, Holcombe B, Malone A, Mirtallo J. A.S.P.E.N. Board of directors and Task Force on Parenteral Nutrition Standardization: ASPEN Statement on parenteral nutrition standardization. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2007;31:441-8.
6. A.S.P.E.N. Board of Directors and the Clinical Guidelines Task Force. Guidelines for the use of parenteral and enteral nutrition in adult and pediatric patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2002;26:15A-138SA.
7. Task Force for the Revision of Safe practices for Parenteral Nutrition. Safe Practices for Parenteral Nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2004;28:S39-S70.
8. Critical Care Nutrition. Canadian Clinical practice guidelines for nutrition Support in adult critically ill patients. [Acceso: 18-02-2011]. Disponible en: [http://www.criticalcarenutrition.com/docs/cpg/8PN-vsStd\\_FINAL.pdf](http://www.criticalcarenutrition.com/docs/cpg/8PN-vsStd_FINAL.pdf)
9. Bankhead R, Boullata J, Brantley S, Corkins M, Guenter P, Krenistky J, et al. Enteral Nutrition practice recommendations. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2009;33:122-67.
10. McClave SA, Martindale RG, Vanek VW, et al. Guidelines for the provision and assessment of nutrition support therapy in the adult critically ill patient : Society of Critical Care Medicine and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2009;33:277-316.
11. Clinical Guidelines for the Use of Parenteral and Enteral Nutrition in Adult and Pediatric Patients, 2009. A.S.P.E.N. Board of Directors. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2009;33:255-9.
12. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition. *Clinical Nutrition*. 2009; 28:359-479. [Acceso: 18-02-2011]. Disponible en: <http://www.espen.org/espenguidelines.html>
13. Lochs H, Valentini L, Schütz T, Allison SP, Howard P, Pichard C, et al. ESPEN Guidelines on enteral nutrition. *British Journal of Nutrition*. 2007;98:253-9.
14. A.S.P.E.N. Standards of Practice. [Acceso: 14-04-2011]. Disponible en: <http://www.nutritioncare.org/wcontent.aspx?id=534>
15. Boitano M, Bojak S, McCloskey S, McCaul DS, McDonough M. Improving the safety and effectiveness of parenteral nutrition: Results of a quality improvement collaboration. *Nutr Clin Pract*. 2010; 25:663-71.
16. Dickerson RN, Hamilton LA, Brown RO. Use of a standardized progress note and assessment form for performance evaluation and quality improvement. *Nutr Clin Pract*. 2010;25:490-6.
17. Calvo MV, García-Rodicio S, Inaraja MT, Martínez-Vazquez MJ, Sirvent M; en representación del grupo de trabajo de nutrición de la SEFH. Estándares de práctica del farmacéutico de hospital en el soporte nutricional especializado. *Farm Hosp*. 2007;31:177-91.
18. Calvo MV, Sirvent M (coordinadoras). Estándares de práctica del farmacéutico de hospital en el soporte nutricional especializado: desarrollo y criterios de evaluación. *Farm Hosp*. 2009;33 (supl 1):5-80.
19. Boullata J. Overview of the parenteral nutrition use process. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2012;3 (2 Suppl):10S-13S.
20. Autoevaluación de la práctica del soporte nutricional especializado. Grupo de Nutrición Clínica. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Disponible en: [http://sefh.es/sefhdescargas/archivos/AutoevaluacionSNcongresomadrid2010\\_SGR.pdf](http://sefh.es/sefhdescargas/archivos/AutoevaluacionSNcongresomadrid2010_SGR.pdf)
21. Gimeno M, Gimeno JA, Turón JM, Campos R. Estudio piloto de un plan de mejora de la calidad con cribaje nutricional sistemático de pacientes ingresados en un hospital comarcal. *Nutr Hosp*. 2009; 24:176-81.
22. Caba Porras I, Cabello Muriel A, Oya Alvarez de Morales B, Marín Pozo JF, García Aranda J, Llácer Pérez C. Evaluación de nutrición parenteral estandarizada en niños. *Nutr Hosp*. 2010;25:449-55.
23. Schoenenberger Arnaiz JA, Rodríguez Pozo A. Protocolización de la Nutrición Artificial por vía Parenteral: Bases metodológicas y organizativas para el diseño y revisión del proceso. *Nutr. Hosp*. 2010;25:26-33.
24. Gullín Dávila J, López García VM. Aplicación de estándares a la monitorización del soporte nutricional parenteral en el paciente adulto. *Nutr. Hosp*. 2010;25:443-8.
25. Fuster Sanjurjo L, Valcarce Pardeiro N, Rodríguez Penin I. Mejora de la administración de medicamentos por sonda en pacientes con nutrición enteral. 56 Congreso de la SEFH. Santiago de Compostela, 2011.
26. Vicente Sánchez MP, Pérez Serrano R, Laguna Ceba E, Fernández Esteban E, Arteta Jiménez M. Utilidad de parámetros analíticos en el seguimiento nutricional de pacientes con nutrición parenteral. 55 Congreso de la SEFH. Madrid, 2010.
27. Dávila Fajardo CL, Ruiz Cruz C, Valle Díaz de la Guardia AM; Ruiz Fuentes S, Belda S, Fernández C, Medarde C, Mateu J. La individualización de la nutrición parenteral en clínica. Diseños de parenterales por el farmacéutico de hospital. XXVI Congreso SENPE, Gerona 2011.
28. Ballester Vieitez A, Herrero Poch L, Piñero Corrales G. Estudio para establecer indicadores de los estándares de práctica del soporte nutricional en el ámbito asistencial sociosanitario. XXV Congreso SENPE, Badajoz 2010.
29. Millar J, Mattke S. (2004), «Selecting Indicators for Patient Safety at the Health Systems Level in OECD Countries», *OECD Health Technical Papers*, No. 18, OECD Publishing. doi: 10.1787/ 800266264370
30. Shahangian S, Snyder SR. Laboratory Medicine Quality Indicators. A Review of the Literature. *Am J Clin Pathol*. 2009;131:418-31.
31. Institute of Medicine. *Crossing the Quality Chasm: A New Health System for the 21st Century*. Washington, DC: National Academies Press, 2001.
32. McDowell L. Clinical Nutrition Quality Indicators and Patient Outcomes. *Support Line*. 2007;29 (4).
33. Verotti CC, Torrinhas RS, Ceconello I, Waitzberg DL. Selection of top 10 quality indicators for nutrition therapy. *Nutr Clin Pract*. 2012;27:261-7.
34. Schillie SF. Quality Improvement in Healthcare. *Medscape Education Public Health & Prevention*. . [Acceso: 09-04-2012]. Disponible en: <http://www.medscape.org/viewarticle/56165>.
35. A.S.P.E.N. Practice Management Task Force. The state of nutrition support teams and update on current models for providing nutrition support therapy for patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2010;25:76-84.
36. Campbell SM, Braspenning J, Hutchinson A, Marshall MN. Improving the quality of health care. Research methods used in developing and applying quality indicators in primary care. *BMJ*. 2003;326:816-19.

ORIGINALES

## Incidencia de trombocitopenia inducida por fármacos en pacientes hospitalizados

Raquel Seco-Melantuche\*, Olga Delgado-Sánchez y Laura Álvarez-Arroyo

Servicio de Farmacia, Hospital Universitari Son Espases, Palma de Mallorca, España.

### Resumen

**Objetivo:** Los objetivos del estudio fueron conocer la incidencia de trombocitopenia inducida por fármacos, los medicamentos implicados y establecer la actividad del farmacéutico para su prevención y resolución.

**Método:** Se realizó un estudio prospectivo entre Junio y Diciembre de 2009 en mayores de 18 años ingresados con trombocitopenia.

Se consideraron medicamentos asociados a trombocitopenia los incluidos en una base de datos elaborada a partir de bibliografía. En caso de sospecha, se recomendaba al médico suspender, disminuir dosis o monitorizar el fármaco y se realizaba el seguimiento del recuento plaquetario para clasificar la relación entre fármaco y trombocitopenia.

**Resultados:** Se incluyeron 273 pacientes (61,5% hombres), edad media  $60 \pm 15$  años. La estancia media fue de  $18 \pm 17$  días. La incidencia de trombocitopenia fue de un 2,26%. Los servicios más implicados fueron Hematología (56), Medicina Intensiva (48) y Oncología (40).

La trombocitopenia fue moderada en un 69% de los casos, en un 26 % leve y en un 5% grave.

Hubo 8 casos de trombocitopenia inducida por fármacos (incidencia 0,063%), resueltos en una media de 7,6 días. Los medicamentos relacionados fueron enoxaparina (2), linezolid (2), tacrolimus (2), timoglobulina (1) y heparina (1). Se recomendó al médico suspender el fármaco (2), disminuir la dosis (3) o monitorización (3), con una aceptación del 100%.

**Conclusiones:** La validación farmacéutica debe incorporar la valoración del recuento plaquetario, porque puede contribuir tanto a la identificación precoz de una trombocitopenia, como al seguimiento del recuento plaquetario en pacientes en tratamiento con fármacos relacionados con trombocitopenia.

### PALABRAS CLAVE

Trombocitopenia; Trombocitopenia inducida por fármacos; Validación Farmacéutica.

### Incidence of drug-induced thrombocytopenia in hospitalized patients

#### Abstract

**Objective:** To find out the incidence of drug-induced thrombocytopenia and which medications are implicated, and to establish pharmaceutical activity for its prevention and resolution.

**Methods:** A prospective study was conducted between June and December 2009 in hospitalized patients over 18 years of age with thrombocytopenia. The medications considered to be associated with thrombocytopenia were included in a database drawn up from the bibliography. In a suspected case, the doctor was recommended to discontinue, decrease the dosage or keep the drug under observation; and a follow-up of the patient's platelet count was made in order to classify the relationship between the drug and thrombocytopenia.

**Results:** 273 patients were included (61.5% men) with a mean age of  $60 \pm 15$  years. Mean stay was  $18 \pm 17$  days. TCP incidence was 2.26%. The services most involved were Haematology (56), Intensive Care Medicine (48) and Oncology (40). TCP was moderate in 69% of cases, mild in 26 % and severe in 5%. There were 8 cases of drug-induced thrombocytopenia (0.063% incidence), which were resolved in an average of 7.6 days. The medications related were enoxaparin (2), linezolid (2), tacrolimus (2), thymoglobulin (1) and heparin (1). The doctor was recommended to discontinue the drug (2), decrease the dosage (3) or keep it under observation (3), with 100% acceptance.

**Conclusions:** Pharmaceutical validation must incorporate an assessment of the platelet count, as it may contribute both to early identification of thrombocytopenia, and to following up platelet counts in patients receiving therapy with thrombocytopenia related drugs.

### KEYWORDS

Thrombocytopenia; Drug-induced thrombocytopenia; Pharmaceutical Validation

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: rachelseco@hotmail.com (Raquel Seco-Melantuche).

## Introducción

La trombocitopenia (TCP) es el descenso del número de plaquetas circulantes en la sangre por debajo de 100.000-150.000/mm<sup>3</sup> y se puede manifestar con sangrados espontáneos que van desde simples equimosis o petequias, a hemorragias graves. Según el recuento plaquetario se clasifica en leve (>50.000/mm<sup>3</sup>), moderada (10.000-50.000/mm<sup>3</sup>) o grave (<10.000/mm<sup>3</sup>). La TCP es el resultado de uno o más de tres procesos: 1) disminución de la producción por la médula ósea (origen central); secuestro, por lo general en un bazo crecido (origen secuestro) y/o 3) mayor destrucción de las plaquetas (origen periférico)<sup>1</sup>.

La trombocitopenia inducida por fármacos (TCPIF) se puede producir por toxicidad directa sobre la médula ósea, dando lugar a una menor producción de plaquetas (agentes quimioterápicos), o por destrucción de las mismas mediante un mecanismo que puede estar o no mediado por inmunidad<sup>2</sup>.

La incidencia de la TCPIF no se conoce con exactitud, ya que la notificación de casos es voluntaria y no se han realizado estudios diseñados con este fin. En base a diversos estudios epidemiológicos en Estados Unidos y Europa, la incidencia mínima estimada es de alrededor de 10 casos por millón de habitantes/año; sin embargo, esta estimación podría ser mucho más alta para determinadas poblaciones específicas como los pacientes hospitalizados<sup>3</sup> y se estima que un 25% de los pacientes críticos desarrollan TCPIF<sup>4</sup>. Por otra parte, la incidencia de TCPIF varía según los medicamentos, con valores desde un 5% hasta un 40% en pacientes que reciben heparina<sup>5</sup>, mientras que para otros fármacos es inferior al 1%. Los fármacos que se han relacionado de forma más frecuente con la aparición de TCPIF son alcaloides de Cinchona (quinina/quinidina), sulfonamidas, AINEs, diuréticos, anticonvulsivantes y tuberculostáticos<sup>2</sup>.

El diagnóstico de TCPIF se establece de forma empírica según la relación temporal entre la administración del fármaco y la aparición de TCP, así como la recurrencia de TCP tras la reexposición al mismo. Además, debe descartarse antes la pseudotrombocitopenia, una interferencia analítica que se produce por la aglutinación de plaquetas *in vitro*, cuando se emplea EDTA como anticoagulante<sup>4,6</sup>.

La determinación de anticuerpos antiplaquetarios *in vitro* es importante para confirmar la etiología de la TCPIF<sup>7</sup>. Se pueden usar diversos métodos para detectar anticuerpos antiplaquetarios fármaco-dependientes, pero no hay datos de sensibilidad y especificidad para establecer relación de causalidad; además, otras limitaciones son que estas técnicas analíticas no están disponibles de rutina y que se pueden detectar anticuerpos antiplaquetarios en pacientes que no desarrollan TCP. Por esto la decisión de finalizar el tratamiento con uno o más fármacos de los que toma el paciente se suele basar en la evidencia clínica<sup>5,8</sup>.

Es importante la rápida identificación y la eliminación del agente causal antes de que se produzca una hemorragia o, en el caso de la heparina, se produzca trombosis. Es esencial la revisión exhaustiva de la lista de fármacos administrados al paciente y la suspensión temprana de aquel que sea sospechoso de producir la TCP. Decidir qué fármaco/s suspender a menudo representa un dilema clínico<sup>4</sup>.

Los objetivos del estudio fueron conocer la incidencia de TCPIF en pacientes ingresados, los medicamentos que la producen y establecer una actividad sistemática del farmacéutico para su prevención y resolución.

## Método

### Población y diseño del estudio

Se realizó un estudio prospectivo de intervención durante 6 meses (Junio a Diciembre de 2009) en pacientes ingresados en un hospital de tercer nivel de referencia. Diariamente se revisaron los pacientes ingresados con un recuento de plaquetas inferior a 100.000/mm<sup>3</sup> mediante el programa de Análisis Clínicos TDR-Bayer®. Se excluyeron los pacientes con edad <18 años, ya que la PTI en la población infantil es una enfermedad aguda que se resuelve espontáneamente y no podría ser distinguida de la TCPIF.

Una vez identificados los pacientes con TCP se realizaba un diagnóstico diferencial de la misma, para excluir aquellos pacientes con otras patologías clínicas que la producen habitualmente (Tabla 1) y seleccionar aquellos casos de pacientes en los que la TCP pudiera estar causada por algún fármaco sospechoso (Tabla 2). Para ello se consultaron los informes clínicos en el programa Hp-Doctor o la historia clínica.

En ausencia de otra patología que explicara el origen de la TCP, se revisaba el tratamiento que llevaba el paciente en el sistema de prescripción electrónica Prescriwin (Baxter®), para determinar si la TCP podría estar relacionada con alguno de los medicamentos, ya que en la mayoría de los casos el diagnóstico de la TCPIF se realiza por sospecha tras exclusión de otras causas médicas posibles.

En caso de sospecha de TCPIF se comunicaba al médico responsable del paciente tanto la presencia de TCPIF y los fármacos sospechosos implicados, como la recomendación a seguir, que se hacía en base al algoritmo de manejo de trombocitopenia inducida por fármacos que se detalla en la figura 1, así como individualizando la decisión según las características individuales de cada paciente.

En el manejo de la TCPIF lo más importante a tener en cuenta es la gravedad de la TCP y en el caso de clasificarla como grave (recuento de plaquetas <10.000/mm<sup>3</sup>) la recomendación es suspender el fármaco responsable, debido al elevado riesgo de sangrado y a que se puede ver comprometida la vida del paciente. En el caso de

**Tabla 1.** Clasificación de la trombocitopenia (TCP) según el mecanismo de producción y patologías asociadas

TCP Central	TCP por secuestro	TCP Periférica
Infecciones víricas	Hepatopatías	Púrpura trombocitopénica idiopática
Anemia de Fanconi	Hiperesplenismo	Lupus eritematoso sistémico
Anemia aplásica		Coagulación intravascular diseminada
Quimioterápicos		Púrpura trombocitopénica trombótica
Radiaciones		Síndrome urémico hemolítico
Abuso de alcohol		Síndrome antifosfolípido
Déficit de vit B12 y folatos		Infección HIV
Leucemias		Infecciones bacterianas, víricas y fúngicas
Linfomas		Destrucción física de plaquetas
Síndromes mielodisplásicos		Shock séptico

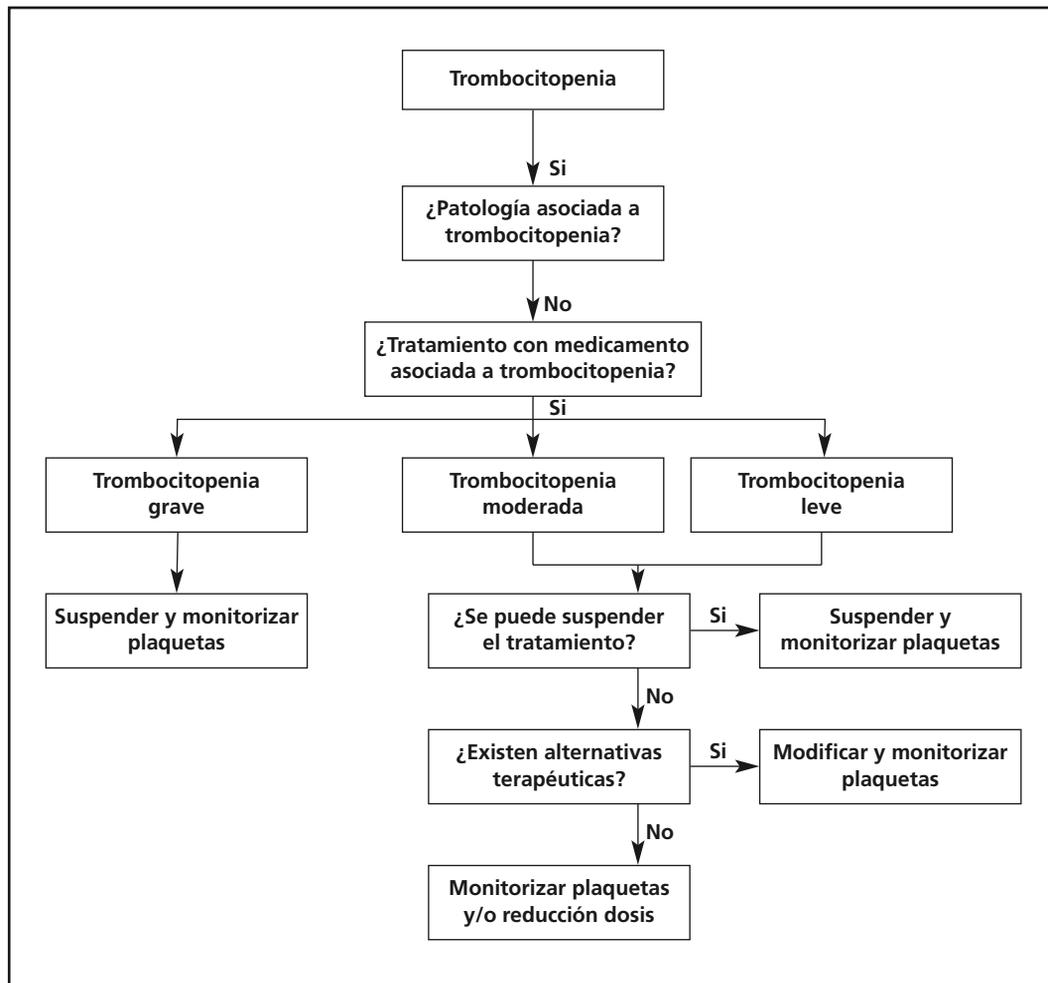
**Tabla 2.** Medicamentos que se consideraron como posibles causantes de TCPIF

Abciximab	Clorpromazina	Etrenitato	Linezolid	Paminosalicílico	Sales de oro
Acetaminofeno	Clorpropamida	Famotidina	LPV/ RTV	PegINF $\alpha$ -2a	Sevoflurano
Acetazolamida	Cimetidina	Fenitoína	L-triptófano	Penicillamina	Simvastatina
Aciclovir	Ciprofloxacino	Fenobarbital	Mesalamina	Penicilina	Sodio salicilato
AAS	Claritomicina	Fluconazol	Metilfenidato	Pentoxifilina	Sulfadiazina
Adefovir	Clopidogrel	Flufenazina	Metildopa	Piperacilina	Sulfametoxipiridina
Alopurinol	Clordiazepóxido	Furosemida	Milrinona	Pirazinamida	Sulfapiridina
Aminoglutetamida	Clozapina	Fusidico	Minoxidilo	Piroxicam	Sulfasalazina
Amiodarona	Cocaína	Ganciclovir	Morfina	Plicamicina	Sulfatiazol
Ampicilina	Ciclosporina	Gentamicina	Moxalactam	Prednisona	Suramina
Amrinona	Desmopresina	Haloperidol	Naproxeno	Procainamida	Teicoplanina
Anfotericina B	Diazepam	Heparinas	Nifedipino	Proclorperazina	Temozolamida
Atorvastatina	Diazóxido	Hidralazina	Nitroglicerina	Protamina	Terbinafina
Bentazepam	Diclofenaco	Hidroclorotiazida	Nitroprusiato	Pirimetamina	Ticlopidina
Benzotropina	Digoxina	Hidroxiurea	Octreótido	Quinidina	Tirofibán
Bleomicina	Efalizumab	Indinavir	Olanzapina	Quinina	Tobramicina
Captopril	FTC/ TDF	Interferon	Ondansetrón	Ranitidina	Tranilcipromina
Carbamazepina	Enalapril	Isoniazida	Ortofibán	Remoxiprida	Trastuzumab
Cefotetán	Eptifibatida	Itraconazol	Oxaliplatino	Rifampicina	Trimetoprim/sulfametoxazol
Ceftazidima	Escitalopram	Levamisol	Oxcarbazepina	Rituximab	Valproico
Ceftriaxona	Etanol	Levofloxacino	Oxtetraciclina	Rivabirina	Vancomicina
Cefuroxima	Etambutol	Lidocaína	Oxifenbutazona	Roxifibán	

TCPIF: trombocitopenia inducida por fármacos, AAS: ácido acetilsalicílico, LPV/RTV: lopinavir/ritonavir, FTC/TDF: emtricitabina/tenofovir

TCP leve-moderada la recomendación también sería de suspender el fármaco, pero la actitud a seguir depende fundamentalmente de si existen alternativas terapéuticas

ya que suspenderlo no siempre es posible. En el caso de suspender el fármaco además se realiza monitorización de plaquetas para ver la evolución que consiste en



**Figura 1.** Algoritmo manejo trombocitopenia inducida por fármacos.

realizar un recuento de plaquetas cada 24 horas hasta la normalización de las mismas o alta hospitalaria del paciente. Si no hay otra alternativa terapéutica, ya sea por el fármaco o bien por las características del paciente la actitud a seguir es mantener el tratamiento y monitorizar el recuento de plaquetas dado que son trombocitopenias leves-moderadas en las que el riesgo de sangrado es menor. En algunos casos en los que no se dispone de otra alternativa terapéutica se puede valorar reducir la dosis del fármaco. En cualquier caso este algoritmo era orientativo y las decisiones clínicas se individualizaban en función del balance beneficio/riesgo en cada paciente.

Posteriormente se realizó el seguimiento del paciente y del número de plaquetas para intentar establecer la relación causal y el grado de evidencia entre la administración del fármaco y la TCP.

La TCP se clasificó según la gravedad y el origen. Las sospechas de TCPIF se notificaron al Centro Autonómico de Farmacovigilancia.

### Patologías asociadas a TCP

Antes de sospechar TCPIF se revisó que la TCP no se atribuyera a una patología asociada a un bajo recuento

plaquetario. Se elaboró la tabla 1, donde se muestra la clasificación de la TCP según el mecanismo de producción y las causas más frecuentemente asociadas a su aparición<sup>1,2,4,6</sup>.

### Medicamentos relacionados con TCPIF

Previamente al inicio del estudio se realizó una búsqueda bibliográfica en Pubmed con las palabras clave «drug-induced thrombocytopenia», para conocer los fármacos que se han asociado a la producción de TCPIF. Se incluyeron revisiones sistemáticas de TCPIF en inglés y español. Por otra parte se consultaron los casos de TCPIF notificados al Sistema Español de Farmacovigilancia. Con toda esta información se elaboró una base de datos en Excel con el listado de fármacos más frecuentemente implicados en la producción de TCP, que son los que se consideraron como posibles causantes de TCPIF en el estudio (Tabla 2).

Sin embargo, a pesar de contar con esta lista no se descartaba la posibilidad de que la causa de la TCPIF fuera algún fármaco diferente. Para establecer la relación causal entre un fármaco y la TCPIF se utilizaron los criterios definidos en la tabla 3<sup>5,7</sup>.

**Tabla 3.** Criterios estandarizados para evaluar la evidencia de una relación causal entre el fármaco y la TCP

Criterios estandarizados
1. El fármaco sospechoso precede a la TCP y tras la suspensión ésta se resuelve completamente
2. El fármaco ha sido el único administrado antes del inicio de la TCP o se ha seguido con otros fármacos tras la suspensión del mismo con un recuento de plaquetas normal
3. Se excluyen otras etiologías de TCP
4. La reexposición al fármaco produce TCP
Niveles de evidencia (definitivo, probable, posible, improbable)
Definitivo: se encuentran los criterios 1, 2, 3 y 4
Probable: se encuentran los criterios 1, 2 y 3
Posible: solo se encuentra el criterio 1
Improbable: no se encuentra ninguno de los criterios

### Análisis estadístico

Se utilizaron medias y desviación estándar para las variables cuantitativas y frecuencias relativas para las variables cualitativas.

### Resultados

Desde Junio a Diciembre de 2009 se ingresaron 12.776 pacientes y se detectaron 289 casos de TCP en 273 pacientes, por lo que la incidencia de TCP fue de un 2,26%. Los pacientes fueron mujeres 105 (38,5%) y hombres 168 (61,5%), con una edad media de 60 ± 15 años; la estancia hospitalaria media fue de 18 ± 17 días.

### Clasificación de la TCP

La TCP fue moderada en un 69% de los casos, en un 26 % leve y en un 5% grave.

En cuanto al origen, la mayor parte 126 (41%) correspondieron a TCP de origen central, 81 (29%) fueron de origen periférico y por último hubo 80 (29%) casos de TCP por secuestro. Hubo 2 casos de pseudotrombocitopenia.

Los pacientes estaban ingresados mayoritariamente en los servicios de Hematología con 56 casos (21%), Medicina Intensiva con 48 (18), Oncología con 40 (15), Digestivo y Medicina Interna con 38 (14%).

Las TCP centrales fueron atribuidas mayoritariamente a una aplasia medular asociada a algún tratamiento quimioterápico 51%, seguida de las leucemias 27% y linfomas 15%, siendo ya menos frecuente el síndrome mielodisplásico 3% y las metástasis 4%. De las de origen periférico, las causas fueron el shock séptico (27%) y las hemorragias (26%), y de las TCP por secuestro, 79 se debieron a la presencia de patología hepática de base, y uno a hiperesplenismo.

### Trombocitopenia inducida por fármacos

En 8 casos, la TCP se atribuyó a algún fármaco, lo que supone una incidencia de TCPIF en el hospital del 0.063% (figura 2). Estos 8 casos corresponden a 7 pacientes, de los cuales 5 fueron hombres y 2 mujeres, con una edad media de 61 años (24-78). La estancia hospitalaria de estos pacientes estuvo comprendida entre 7 y 67 días, con una media de 30 días. El tiempo hasta la aparición de la TCP fue de una media de 16 días (2-86); 3 pacientes eran de Medicina Intensiva, 2 de Nefrología, uno de Neurología y uno de Medicina Interna. Las características de los 8 casos de TCPIF se puede ver en la tabla 4.

En cuanto a la clasificación de la TCPIF según recuento en 2 de los 8 casos se obtuvieron valores entre 10.000-50.000/mm<sup>3</sup> plaquetas (moderada) y en 6 casos >50.000/mm<sup>3</sup> plaquetas (leve).

Los medicamentos sospechosos de estar implicados en la disminución del número de plaquetas fueron: enoxaparina (2), linezolid (2), tacrolimus (2), heparina (1) y timoglobulina (1).

En cuanto a la resolución de la TCP ésta tuvo lugar en 6 de los 8 casos. En los otros 2 casos el paciente se fue de alta con un valor de plaquetas por debajo de 100.000/mm<sup>3</sup>. El tiempo de resolución de la TCP fue de media 7,6 días (4-16).

Por último clasificamos los medicamentos según la evidencia de relación causal entre su administración y la aparición de TCP en 5 casos de probable y en 3 casos de posible.

### Intervenciones farmacéuticas

En los casos en que se sospechó que la causa de la TCP fuera un medicamento se contactó con el médico y siguiendo el algoritmo de manejo de TCPIF se recomendó suspender el fármaco (2), disminuir la dosis (3) o mantener el tratamiento (3), así como monitorización diaria del recuento de plaquetas. En la Tabla 4 se muestran los datos de los episodios detectados de TCPIF y en la figura 2 se pueden ver gráficamente los pacientes incluidos en el estudio, así como los casos de TCP detectados y el manejo y actitud terapéutica que se siguió en cada uno de los casos de TCPIF.

Todas las intervenciones farmacéuticas realizadas fueron aceptadas.

Se cumplimentaron las tarjetas amarillas de notificaciones de RAM de los 8 casos de sospecha de TCPIF y se enviaron al Centro Autónomo de Farmacovigilancia.

### Discusión

Dos o más de cada 100 pacientes que ingresan en nuestro hospital presentarán TCP en algún momento durante su estancia hospitalaria. La mayoría de las veces esta TCP es debida a una patología, ya sea la que motiva

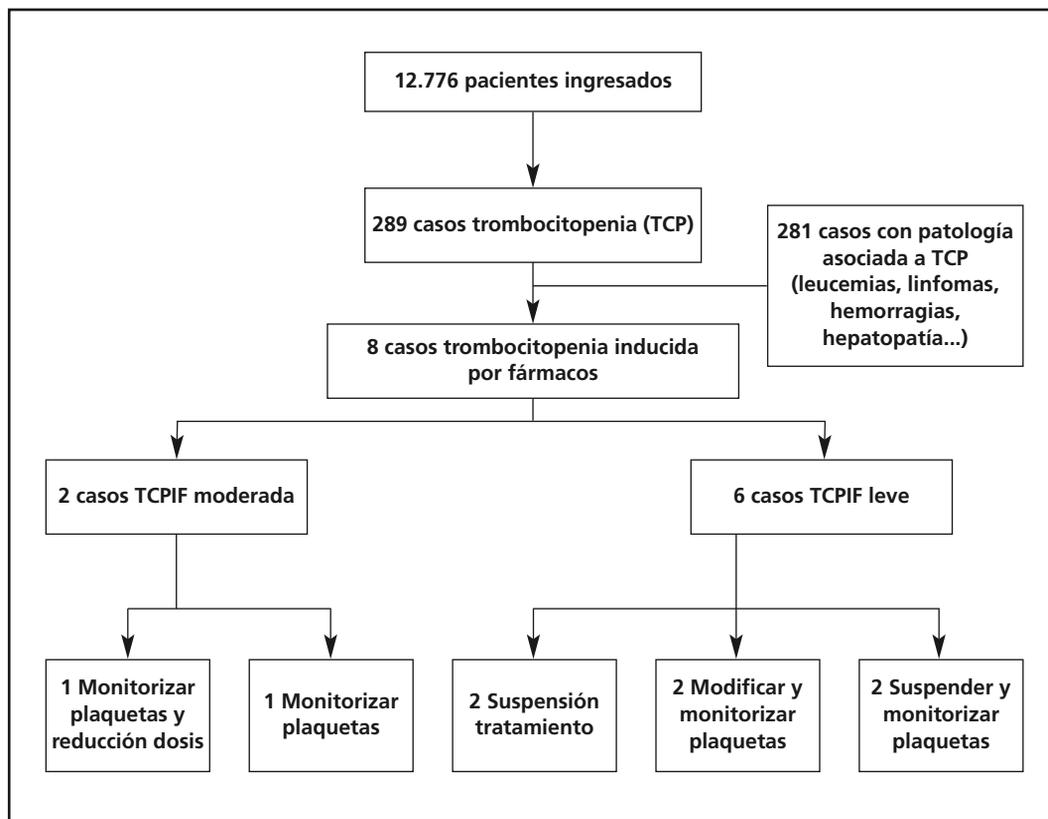


Figura 2. Resultados manejo trombocitopenia inducida por fármacos.

Tabla 4. Episodios de TCPIF e intervención farmacéutica

N	Edad (años) sexo	Plaquetas/mm <sup>3</sup>	Fármaco	Plaquetas/mm <sup>3</sup> basales	Intervención	Resolución	Evidencia
1	24 hombre	96.000	Enoxaparina	231.000	Suspensión	7 días	Probable
2	70 hombre	95.000	Enoxaparina	343.000	Monitorización	5 días	Posible
3	66 hombre	81.000	Tacrolimus	310.000	Reducción dosis	4 días	Probable
4	66 hombre	91.000	Timoglobulina	175.000	Reducción dosis	8 días	Probable
5	40 hombre	22.000	Tacrolimus	434.000	Reducción dosis	16 días	Probable
6	70 mujer	67.000	Heparina	215.000	Suspensión	6 días	Probable
7	78 hombre	49.000	Linezolid	365.000	Monitorización	No	Posible
8	78 mujer	66.000	Linezolid	125.000	Monitorización	No	Posible

el ingreso, como puede ser un shock séptico o infección, o una patología de base como puede ser una leucemia, un linfoma o una hepatopatía entre otras. Sin embargo, en algunos casos la aparición de TCP va asociada a la administración de algún fármaco. Según estudios publicados la incidencia de la TCPIF es alrededor de 10 casos por millón de habitantes/año. En nuestro estudio detectamos 8 casos de TCPIF en un periodo de tiempo de 6 meses, durante el cual hubo aproximadamente 12.776 pacientes ingresados. Esto parece indicar que la incidencia de TCPIF es más alta de lo que normalmente se notifica, probablemente porque hay muchos casos de TCPIF que pasan desapercibidos.

Conocer la verdadera incidencia de TCPIF es difícil debido a varias razones. Primero, es importante conocer toda la medicación que toma el paciente, incluyendo no sólo información sobre los fármacos prescritos, sino también de fármacos no prescritos o suplementos que pueda tomar el paciente. Por otra parte, los pacientes que se presentan con TCP puede tomar muchos medicamentos, varios de los cuales pueden estar asociados a la aparición de TCP, lo cual hace difícil identificar cuál es el fármaco que es causa definitiva de la TCP. Además los clínicos tienden a suspender todos los medicamentos, con lo cual si mejora el recuento plaquetario es difícil establecer cuál es el fármaco causal. Esto resulta en muchas listas exhaustivas de fármacos aso-

ciados a TCP. Finalmente, muchos pacientes presentan comorbilidades asociadas que les predisponen a desarrollar TCP. Por ejemplo, se estima que un 25-41% de los pacientes ingresados en cuidados intensivos pueden desarrollar TCP independientemente de la medicación<sup>5</sup>. Esto explica que en nuestro estudio el servicio de Medicina Intensiva fuese el que tuvo una de las mayores tasas de incidencia de TCP y la mayor de TCPIF. Algunas de las causas más frecuentes de TCP en pacientes críticos son alcoholismo crónico, VIH, esplenomegalia, quemados extensos, lupus eritematoso sistémico, infecciones víricas, sepsis<sup>9</sup>. Destaca también el gran número de casos de TCP por hepatopatías. Según la bibliografía la prevalencia de TCP en pacientes con hepatopatías crónicas se encuentra entre un 15 y un 70%, siendo más elevada en pacientes con fibrosis avanzada y cirrosis. El mecanismo principal por el que se produce TCP en estos pacientes es el hiperesplenismo secundario a la hipertensión portal<sup>10</sup>.

Existen tres métodos fundamentales para evaluar qué fármacos pueden ser la causa de la aparición de TCP: revisiones sistemáticas de casos publicados, detección de anticuerpos antiplaquetarios fármaco-dependientes y las notificaciones de reacciones adversas<sup>11</sup>. Para llevar a cabo nuestro estudio nos hemos basado en varias revisiones sistemáticas de casos publicados de TCPIF<sup>12-16</sup> y en las sospechas de casos de TCPIF notificadas al Sistema Español de Farmacovigilancia. Sin embargo en nuestro estudio en ningún caso de TCP se ha evaluado la posible presencia de anticuerpos antiplaquetarios fármaco-dependientes.

Generalmente, el tiempo que tarda en ocurrir la TCP tras la administración del fármaco es desde menos de un día hasta tres años (con una mediana de 14 días) y el tiempo de recuperación de un recuento de plaquetas normal es de uno a treinta días (mediana, 7 días)<sup>12</sup>. En nuestro estudio el tiempo desde la administración del fármaco sospechoso hasta la aparición de la TCP fue de una media de 16 días (2-86) y el tiempo para la recuperación de los valores normales tras la suspensión es de 7,5 días (4-16).

Tras la readministración del fármaco el tiempo de aparición de la TCP es desde menos de un día hasta 60 días (mediana, 3 días) y el tiempo de recuperación es similar al tiempo que se tarda en la TCPIF inicial (de menos de un día hasta 60 días, con una mediana de 5 días)<sup>12</sup>. Tras la suspensión del fármaco sospechoso, y la posterior recuperación de los valores normales de plaquetas, en ningún caso se readministró el fármaco. Por este motivo no disponemos de ningún caso en que la relación entre la administración del fármaco y la aparición de la TCP sea definitiva.

Son comunes los casos clínicos publicados de TCPIF<sup>17-20</sup>, pero la mayoría no presentan evidencia definitiva o probable como causa de la misma. Como muchos de los pacientes están tomando varios fármacos cuando se descubre la TCPIF, los clínicos necesitan saber la probabilidad

que tiene cada fármaco de ser la causa desencadenante. Las revisiones sistemáticas consultadas proporcionan los mejores datos disponibles para decidir qué fármacos pueden ser la causa de la TCPIF y así suspender su administración. También identifican qué fármacos aportan una evidencia mayor como causa de TCP y proporcionan una estructura para informar de futuros casos de TCPIF<sup>12</sup>.

En los casos en que se sospecha de una TCPIF el farmacéutico puede intervenir de forma activa, revisando la medicación prescrita e identificando el fármaco responsable de la TCPIF. De esta manera se consigue evitar la retirada innecesaria de fármacos cuya probabilidad de causar TCPIF sea baja. La intervención farmacéutica puede contribuir al control y/o resolución de la TCPIF.

Como principal limitación del estudio encontramos que sólo se valoraron las analíticas disponibles con un recuento de plaquetas inferior a 100.000/mm<sup>3</sup>. En ningún caso se recomendó hacer seguimiento de valores de plaquetas a los pacientes que llevaran prescrito algún medicamento de la lista de fármacos asociados a TCPIF.

La incidencia de TCPIF es más elevada que la notificada y además existe un gran número de fármacos que pueden estar implicados en la aparición de la misma. Es muy importante la revisión sistemática del recuento de plaquetas por parte del Servicio de Farmacia en los pacientes con fármacos implicados en la aparición de TCPIF ya que puede prevenir y detectar precozmente la aparición de la misma, y contribuir a su resolución.

En nuestra experiencia frecuentemente los fármacos no son tenidos en cuenta como causa de TCP por los médicos, con alguna excepción de fármacos muy relacionados con la misma como las heparinas, y de ahí el valor añadido del farmacéutico clínico que además de identificar a un paciente con TCPIF orientando al médico en el diagnóstico y los fármacos sospechosos participa también en las decisiones clínicas y actitud a seguir en el manejo de estos pacientes.

El farmacéutico clínico, debe incorporar en el proceso de validación del tratamiento farmacológico, la valoración del número de plaquetas, ya que puede contribuir tanto a la identificación precoz de una TCPIF, como al seguimiento del recuento plaquetario en pacientes en tratamiento con fármacos relacionados con TCPIF.

Es importante para el farmacéutico disponer de un algoritmo de actuación que le permita detectar y valorar la TCP, y que oriente hacia una recomendación concreta al médico y al medicamento implicado, y no se limite simplemente a la advertencia de una posible TCPIF.

En cualquier caso no hay que olvidar que este algoritmo es orientativo y las decisiones clínicas se deben individualizar en función del balance beneficio/riesgo en cada paciente.

## Bibliografía

1. Fauci Anthony S., Braunwald Eugene, Kasper Dennis L, et al. Trastornos de las plaquetas y de la pared vascular. Harrison Principios de Medicina Interna. McGraw-Hill. 17ª Edición. Acceso 17/10/2011

2. Ten Berg MJ, Huisman A, Souverein PC, et al. Drug-induced thrombocytopenia: a population study. *Drug Saf.* 2006;29:713-21.
3. Aster RH, Bougie DW. Drug-induced immune thrombocytopenia. *N Engl J Med.* 2007;357:580-7.
4. Kenney B, Stack G. Drug-induced thrombocytopenia. *Arch Pathol Lab Med.* 2009;133:309-14.
5. Zondor SD, George JN, Medina PJ. Treatment of drug-induced thrombocytopenia. *Expert Opin Drug Saf.* 2002;1:173-80.
6. Visentin GP, Liu CY. Drug Induced thrombocytopenia. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2007;21:685-96.
7. George JN, Aster RH. Drug-induced thrombocytopenia: pathogenesis, evaluation, and management. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2009:153-8.
8. Aster RH, Curtis BR, McFarland JG, Bougie DW. Drug-induced immune thrombocytopenia: pathogenesis, diagnosis, and management. *J Thromb Haemost.* 2009;7:911-8.
9. Wazny LD, Ariano RE. Evaluation and management of drug-induced thrombocytopenia in the acutely ill patient. *Pharmacotherapy.* 2000;20:292-307.
10. Giannini EG, Savarino V. Thrombocytopenia in liver disease. *Curr Opin Hematol.* 2008;15:473-80.
11. Reese JA, Li X, Hauben M, et al. Identifying drugs that cause acute thrombocytopenia: an analysis using three distinct methods. *Blood* 2010;116:2127-33.
12. George JN, Raskob GE, Shah SR, et al. Drug-induced thrombocytopenia: a systematic review of published case reports. *Ann Intern Med.* 1998;129:886-90.
13. Rizvi MA, Kojouri K, George JN. Drug-induced thrombocytopenia: an updated systematic review. *Ann Intern Med.* 2001;134:346.
14. Li X, Hunt L, Vesely SK. Drug-induced thrombocytopenia: an updated systematic review. *Ann Intern Med.* 2005;142:474-5.
15. Li X, Swisher KK, Vesely SK, George JN. Drug-induced thrombocytopenia: an updated systematic review. *Drug Saf.* 2007;30:185-6.
16. Swisher KK, Li X, Vesely SK, George JN. Drug-induced thrombocytopenia: an updated systematic review 2008. *Drug Saf.* 2009;32:85-6.
17. Álvarez Arroyo L, Perdiquero Gil M, Climent Grana E, Ordovás Baines JP. Severe levofloxacin-induced thrombocytopenia. *Farm Hosp.* 2007 Jul-Aug;31(4):253-4.
18. Ralph Salloum, Chin Y. Liu, Amy M. Weise. Possible case of levofloxacin-induced Thrombocytopenia. *Am J Health Syst Pharm.* 2011 Jan 1;68(1):43-6.
19. Ioannis Vrettos, Sotiris Papageorgiou, Christina Economopoulou, et al. Rosuvastatin-Induced Thrombocytopenia. *South Med J.* 2010 Jul;103(7):676-8.
20. Bruno Royer, Ketty Lee, Berengere Gruson. Methylprednisolone-induced immune thrombocytopenia. *Blood.* 2010 Jul 1;115(26):5431-2.

ORIGINALES

## Seguimiento de parámetros analíticos en pacientes de medicina interna para detectar efectos adversos

Aurelio Cabello-Muriel\*, Elena Urbieta-Sanz, Carles Iniesta-Navalón, Celia García-Molina, Lorena Rentero-Redondo y Teresa Antequera-Lardón

Servicio de Farmacia, Hospital General Universitario Reina Sofía de Murcia.

### Resumen

**Objetivo:** Determinar la frecuencia con la que se prescriben una serie de fármacos, previamente seleccionados, sobre los que existen recomendaciones de monitorización mediante parámetros analíticos, y la prevalencia de analíticas alteradas con el fin de establecer prioridades para facilitar su seguimiento.

**Método:** Estudio prospectivo observacional realizado en el servicio de Medicina Interna de un hospital de referencia de área de 350 camas. En una primera fase se realizó una selección de fármacos cuya monitorización analítica está recomendada en la bibliografía, y posteriormente se realizó un seguimiento de los pacientes ingresados con alguno de estos fármacos en su tratamiento. El estudio se llevó a cabo en el último bimestre de 2011.

**Resultados:** Se incluyeron 271 pacientes, de los cuales 128 (47%) fueron mujeres. La edad media fue de  $74,5 \pm 14,4$  años y la estancia media de  $7 \pm 5,8$  días. Estos pacientes representaron el 83% de todos los pacientes ingresados en el servicio de Medicina Interna durante el periodo de estudio. Se registraron 828 medicamentos susceptibles de monitorización; cada paciente tuvo una media de  $3,1 \pm 2,3$ . Se revisaron 1837 analíticas, de las cuales 401 (22%) estaban alteradas y afectaron a 154 pacientes (57%). Los binomios fármaco-parámetro analítico alterado más frecuentemente encontrados fueron incremento de creatinina-fármacos nefrotóxicos, hipopotasemia en pacientes tratados con diuréticos de alta eficacia y trombocitopenia en pacientes tratados con heparinas de bajo peso molecular.

**Conclusiones:** En nuestro estudio se pone de manifiesto la importancia de vigilar desde el servicio de Farmacia ciertos parámetros analíticos relacionados con determinados fármacos, ya que se demuestra una elevada incidencia de resultados alertantes. Nuestra propuesta de selección de fármacos facilita el seguimiento y alcanza a gran cantidad de pacientes.

### PALABRAS CLAVE

Seguimiento farmacoterapéutico; Pacientes ingresados; Acontecimiento adverso a medicamentos; Valor analítico; Errores de medicación

### Follow-up of analytical parameters in Internal Medicine patients to detect adverse events

#### Abstract

**Objective:** To analyze the prevalence of prescription drugs, previously selected, that should be monitored by their analytical test, and the rate of alteration in these tests, with the aim of establishing priorities to facilitate monitoring.

**Method:** Prospective observational study in the Internal Medicine department of a referral hospital of 350 beds. In a first phase, we selected some drugs which analytical monitoring is recommended for the medical literature, and after that, we reviewed the pharmacological treatment of all patients admitted with any of these drugs. The study was conducted in the last two month of 2011.

**Results:** We included 271 patients, 128 (47%) were women. The mean age was  $74.5 \pm 14.4$  years and the average stay of  $7 \pm 5.8$  days. These patients accounted for 83% of all patients admitted to Internal Medicine during the study period. There were 828 drugs that must be monitored; each patient had an average of  $3.1 \pm 2.3$ . We reviewed 1837 analytical test, of which 401 (22%) were altered and 154 patients (57%) were affected for it. The pairs drug-analytical test altered most frequently found were creatinine increased and nephrotoxic drugs, hypokalemia in patients taking high efficiency diuretics and thrombocytopenia in patients treated with low molecular weight heparins.

**Conclusions:** Our study highlights the importance of monitoring laboratory test associated with some drugs from the pharmacy department, as it demonstrates a high incidence of warning results. Our proposal for selection of drugs makes monitoring easier, and reaches large numbers of patients.

### KEYWORDS

Drug monitoring; Inpatients; Adverse drug event; Laboratory test; Medication errors

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: aurelio\_cabello@yahoo.es (Aurelio Cabello Muriel).

## Introducción

Realizar un seguimiento a los pacientes ingresados mediante parámetros analíticos, es una práctica que no requiere un gran esfuerzo, puede dar un gran rendimiento y no está extendida en las áreas de atención a pacientes hospitalizados de los servicios de farmacia tanto como sería deseable. Los motivos por los que esto sucede pueden variar desde la excesiva carga de trabajo que soportan muchos farmacéuticos de hospital, hasta no tener bien definidos qué fármacos y qué analíticas habría que priorizar para la monitorización de la seguridad del paciente ingresado. El primero de los motivos concierne al ámbito de actuación de gerentes y gestores, para salvar el segundo escollo puede ser útil la experiencia que se describe en este trabajo.

En el estudio ENEAS<sup>1</sup> realizado en 2005, se puso de manifiesto que aproximadamente el 10% de los pacientes que ingresan en un hospital sufren algún tipo de efecto adverso. El 37,4% de los efectos adversos estaban relacionadas con medicamentos, y el 34,8% de estos se consideraron evitables. Diversas publicaciones han constatado el papel relevante del farmacéutico de hospital en la prevención de eventos adversos relacionados con medicamentos<sup>2,3</sup>.

Las pruebas analíticas son una herramienta eficaz a la hora de detectar eventos adversos relacionados con fármacos. Berga et al<sup>4</sup> en un trabajo publicado en 2009, en el que se estudian los acontecimientos adversos producidos por medicamentos (AAM) durante la estancia hospitalaria en cinco hospitales españoles durante cuatro meses muestran que de 194 AAM analizados, 60 (31%) fueron detectados mediante pruebas analíticas.

Los eventos adversos relacionados con fármacos pueden ser debidos también a errores en la prescripción de los mismos. La American Society of Health-System Pharmacists (ASHP), en una guía clínica para la prevención de errores de medicación en hospitales<sup>5</sup>, clasifica a éstos en 11 tipos. Uno de ellos, «error de monitorización» lo describe como «el no haber revisado el tratamiento prescrito para verificar su idoneidad y detectar posibles problemas, o no haber utilizado los datos clínicos o analíticos pertinentes para evaluar adecuadamente la respuesta del paciente a la terapia prescrita». En la adaptación española de la clasificación del National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention (NCCMERP)<sup>6</sup>, realizada bajo la coordinación del ISMP-España, por un grupo de trabajo constituido por farmacéuticos de varios centros hospitalarios españoles, entre los 15 tipos de errores de medicación aparece uno como «falta de controles analíticos».

Además, debemos tener presente que una de las principales causas por las que se producen errores de medicación es la falta de información sobre el paciente<sup>7,8</sup> y una parte relevante de ésta se obtiene mediante un adecuado seguimiento analítico.

Existen más de 500 advertencias referentes a los fármacos más utilizados y valores analíticos<sup>9</sup>, por lo que es bastante poco probable que algún médico pueda recordarlas, ni que desde el servicio de Farmacia se pueda informar de todas. Además sería poco efectivo, ya que nos perderíamos en muchas de poca relevancia clínica.

La finalidad de este estudio es determinar la frecuencia con la que se prescriben una serie de fármacos, previamente seleccionados, sobre los que existen recomendaciones de seguimiento mediante valores analíticos, y en qué medida estas analíticas están alteradas con el fin de establecer prioridades para poder hacer un seguimiento sistemático y de forma continua.

## Método

Estudio prospectivo observacional realizado en el servicio de Medicina Interna de un hospital de referencia de área de 350 camas. El estudio se llevó a cabo en dos fases: una primera en la que se confeccionó una lista de fármacos o grupos de fármacos con sus respectivos valores analíticos cuyo seguimiento está recomendado por las instituciones sanitarias. Esto se llevó a cabo mediante el análisis de la bibliografía existente realizado por los investigadores, en el que se seleccionaron aquellos binomios «fármaco-parámetro analítico» a seguir que contaban con un mayor consenso. La lista se completó con un trabajo publicado recientemente por Shengheng et al<sup>10</sup> en el que se muestran los resultados de una encuesta realizada por el método Delphi entre un grupo de expertos multidisciplinar (médicos de distintas especialidades y farmacéuticos) para la selección de binomios fármacos-resultados analíticos como método de alerta en pacientes ingresados.

En una segunda fase se realizó un seguimiento analítico a los pacientes que ingresaron en el servicio de Medicina Interna. Se incluyeron todos los pacientes mayores de 18 años con algún fármaco incluido en la lista. Se realizó un muestreo secuencial durante un mes para determinar la prevalencia de pacientes con fármacos seleccionados y analíticas alertantes. En base a esos primeros resultados se terminó de reclutar el número de pacientes necesario para obtener una muestra representativa. Dado que en el primer mes la proporción de pacientes en tratamiento con al menos uno de los fármacos seleccionados en la tabla 1 y con parámetro analítico alterado fue del 50% se calculó para un intervalo de confianza del 95% (error  $\alpha = 0,05$ ) y una precisión del 6% un total de 268 pacientes. El estudio se llevó a cabo en el último bimestre de 2011.

Las fuentes de información fueron el programa informático que da soporte a las prescripciones hospitalarias (SAVAC<sup>®</sup>), el programa de laboratorio y los datos demográficos y clínicos recogidos en la historia clínica digital. A todos los pacientes incluidos en el estudio se les

**Tabla 1.** Pares «fármaco-resultado de laboratorio» seleccionados para su seguimiento durante el estudio

Fármaco	Resultado laboratorio
CLOZAPINA	Leucocitos
LITIO	Hormonas Tiroideas, Función renal
CARBAMAZEPINA	Sodio, Función hepática
OXCARBAMAZEPINA	Sodio, Función hepática
DIURÉTICOS DE ALTA EFICACIA	Función renal, Potasio
DIURÉTICOS AHORRADORES DE POTASIO	Potasio
IECAs	Función renal, Potasio
ARAs	Función renal, Potasio
DIGOXINA	Función renal, Potasio
AMIODARONA	Función hepática, Potasio, Hormonas Tiroideas
LINEZOLID	Hemograma
AMINOGLUCÓSIDOS	Función renal
VANCOMICINA	Función renal
ERITROPOYETINAS	Hemoglobina
FENITOINA	Albúmina
ELECTROLITOS (Sodio, Potasio)	Niveles
ALOPURINOL	Función renal
GLITAZONAS	Función renal, Función hepática
CLOPIDOGREL	Plaquetas
GANCICLOVIR	Función renal
HEPARINAS DE BAJO PESO MOLECULAR	Función renal, Plaquetas
METFORMINA	Función renal

Lista de fármacos seleccionados para su seguimiento analítico en base al consenso en la bibliografía y parámetros analíticos a seguir. IECAs: inhibidores del enzima convertidora de angiotensina, ARAs: antagonistas del receptor de angiotensina.

realizó un seguimiento diario de los valores analíticos recomendados y las variaciones en el tratamiento que involucrasen a alguno de estos fármacos, hasta que el paciente era dado de alta.

La información recogida se registró en una base de datos informatizada diseñada al efecto mediante la aplicación Microsoft Access®. Esta base de datos se anonimizó antes de realizar cualquier análisis para asegurar la protección de datos.

Analizamos la prevalencia de la prescripción de los fármacos seleccionados y de valores analíticos alterados. Para ello se realizó un estudio estadístico descriptivo en el que las variables cuantitativas se expresaron como medias ( $\pm$  desviación estándar) y las categóricas como porcentajes.

## Resultados

Durante la primera fase se seleccionaron un total de 22 binomios «fármaco-resultado de laboratorio» tal como muestra la tabla 1. De los 22 fármacos seleccionados para su seguimiento, ocho coinciden tanto en la revisión bibliográfica realizada previamente por los investigadores como en la encuesta Delphi, 10 son propuestos únicamente tras nuestra revisión y cuatro aparecen únicamente en la encuesta Delphi (Tabla 2).

Se incluyeron un total de 271 pacientes entre los meses de noviembre y diciembre de 2011, de los cuales 128 (47%) fueron mujeres. La edad media fue de  $74,5 \pm 14,4$  años y la estancia media de  $7 \pm 5,8$  días. Estos pacientes representaron el 83% de todos los pacientes in-

**Tabla 2.** Discrepancias y coincidencias entre las recomendaciones de fármacos a seguir

Búsqueda bibliográfica	Encuesta Delphi	Lista definitiva
IECAs	IECAs	IECAs
CLOZAPINA	CLOZAPINA	CLOZAPINA
DIGOXINA	DIGOXINA	DIGOXINA
DAP	DAP	DAP
DAE	DAE	DAE
ELECTROLITOS	ELECTROLITOS	ELECTROLITOS
AMINOGLUCÓSIDOS	AMINOGLUCÓSIDOS	AMINOGLUCÓSIDOS
VANCOMICINA	VANCOMICINA	VANCOMICINA
AMIODARONA	ARAs	AMIODARONA
ALOPURINOL	CLOPIDOGREL	ALOPURINOL
CARBAMAZEPINA		CARBAMAZEPINA
OXCARBAMAZEPINA	GANCICLOVIR	OXCARBAMAZEPINA
ERITROPOYETINAS		ERITROPOYETINAS
GLITAZONAS	HBPM	GLITAZONAS
FENITOINA		FENITOINA
LINEZOLID	AINEs	LINEZOLID
LITIO		LITIO
METFORMINA	ALCALOIDES ERGOTICOS	METFORMINA
		ARAs
ESTATINAS+FIBRATOS	HEPARINA	CLOPIDOGREL
		GANCICLOVIR
ESTATINAS+COLCHICINA	WARFARINA	HBPM

Comparación de las listas de fármacos para su seguimiento analítico utilizadas en el estudio. IECAs: inhibidores del enzima convertidora de angiotensina, DAP: diuréticos ahorradores de potasio, DAE: diuréticos de alta eficacia (incluye diuréticos de asa y tiazidas), ARAs: antagonistas del receptor de angiotensina, HBPM: heparinas de bajo peso molecular, AINEs: antiinflamatorios no esteroideos.

gresados en el servicio de Medicina Interna durante el período de estudio. Se registraron 828 medicamentos susceptibles de monitorización, cada paciente tuvo una media de  $3,1 \pm 2,3$ . Se revisaron 1.837 analíticas, de las cuales 401 (22%) estaban alteradas y afectaron a 154 pacientes (57%). El desglose de la proporción de analíticas alteradas según los diferentes parámetros seguidos, así como de los pacientes a los que estas afectaron se muestra en la tabla 3.

Los parámetros analíticos más frecuentemente alterados fueron la creatinina sérica (aumento), la potasemia (aumento y disminución) y las plaquetas (disminución), que afectaron a 14 fármacos o grupos de fármacos de los 22 seleccionados en la lista, representando éstos el 96,5% de las situaciones en las que encontramos un binomio fármaco-analítica alterada. En cuanto a los fármacos, los que presentaron más frecuentemente valores analíticos alterados fueron los diuréticos de alta eficacia, solos o combinados con fármacos de riesgo renal y las heparinas de bajo peso molecular (HBPM).

Los pacientes con valores analíticos alterados y en tratamiento con algún fármaco relacionado se muestran en la tabla 4. En 271 pacientes seguidos hemos encontrado 201 situaciones en las que un paciente estaba siendo tratado con algún fármaco cuya analítica a seguir estaba alterada. Los binomios «fármaco-analítica alterada» más frecuentemente encontrados han sido incremento de creatinina-fármacos nefrotóxicos o fármacos de especial cuidado en pacientes con una función renal disminuida. La gran mayoría de pacientes con una creatinina superior a 1,4 mg/dL tenía en su tratamiento una combinación de dos, tres y hasta cuatro fármacos de este tipo. Le sigue hipopotasemia en pacientes tratados con diuréticos

**Tabla 3.** Desglose de la incidencia de analíticas alteradas

Parámetro analítico	Analíticas revisadas	Porcentaje Analíticas alertantes (%)	Proporción Pacientes afectados
Albúmina	7	14	1/3
ALT/AST	48	4	1/18
Creatinina	672	28	89/237
Hemáties	1	0	0/1
Leucocitos	3	0	0/2
Sodio	22	41	2/9
Plaquetas	433	19	37/184
Potasio	622	16	67/229
T3T4	20	25	3/9
Hemoglobina	9	100*	4/4*

Descripción de las analíticas revisadas, porcentaje de cuántas de ellas estaban alteradas, y proporción de pacientes a las que afectaron respecto al total de pacientes al que se le siguió ese parámetro analítico. ALT: alanina transaminasa, AST: aspartato transaminasa, T3T4: triyodotironina/tiroxina. \*Todos los pacientes a los que se le siguió la hemoglobina, mostraron un valor analítico alterado por debajo de los valores normales.

**Tabla 4.** Pacientes con valores analíticos alterados y en tratamiento con algún fármaco relacionado

Resultado analítico	Fármaco	Pacientes
POTASIO < 3,6 mEq/L	DAE	31
	AMIODARONA	1
	DIGOXINA	1
	2 DAE	3
	AMIODARONA+DAE	2
	DIGOXINA+DAE	4
	DIGOXINA+2 DAE	1
PLAQUETAS<140000/mm <sup>3</sup>	HBPM	33
	CLOPIDOGREL	4
SODIO <135 mmol/L	OXCARBAMAZEPINA	1
	CARBAMAZEPINA	1
HORMONAS TIROIDEAS ALTERADAS	LITIO+AMIODARONA	1
	AMIODARONA	2
POTASIO>5,5 mEq/L	IECA/ARA	9
	SUPLEMENTO DE POTASIO	4
	DAP	1
	IECA/ARA+ DAP	4
	DAP+ SUPLEMENTO DE POTASIO	2
	ARA+ SUPLEMENTO DE POTASIO	4
ALT/AST>38/41 U/L	OXCARBAMAZEPINA	1
ALBUMINA<3,3 g/dL	FENITOINA	1
HEMOGLOBINA>13g/dL	ERITROPOYETINAS	-
CREATININA>1,4 mg/dL	DAE	2
	IECA/ARA	1
	LITIO	-
	DIGOXINA	-
	AMINOGLUCOSIDOS	-
	VANCOMICINA	-
	ALOPURINOL	1
	HBPM	2
	METFORMINA	-
	*COMBINACION DE DOS DE ESTOS FARMACOS	33
	*COMBINACION DE TRES DE ESTOS FARMACOS	38
	*COMBINACION DE CUATRO DE ESTOS FARMACOS	11
	*COMBINACION DE CINCO DE ESTOS FARMACOS	1

Descripción de los pacientes con alguna analítica alterada en función del parámetro alterado y fármacos con los que estaba siendo tratado. DAE: diuréticos de alta eficacia (incluye diuréticos de asa y tiazidas), HBPM: heparinas de bajo peso molecular, IECA: inhibidor del enzima convertidora de angiotensina, ARA: antagonista del receptor de angiotensina, DAP: diuréticos ahorradores de potasio.

de alta eficacia (DAE), y trombocitopenia en pacientes tratados con HBPM.

Diez pacientes fueron tratados con suplementos de potasio a pesar de tener un nivel de potasio sérico superior a 5,5 mEq/dL. El rango de aporte electrolítico en estos pacientes osciló entre 5-50 mEq/día.

## Discusión

Nuestra propuesta de selección de los fármacos más relevantes para realizar un seguimiento analítico aumenta, en nuestra opinión, la eficiencia de dicha monitorización alcanzando a gran cantidad de pacientes. Así, la prevalencia de pacientes que ingresan en Medicina Interna con algunos de estos fármacos es alta (83%) y los resultados analíticos detectan que en más de la mitad de éstos se encuentra una señal analítica alertante de un potencial AAM. Únicamente con el seguimiento de creatinina, potasio, y plaquetas abarcamos el 96% de las situaciones en las que encontramos un binomio fármaco-analítica alterada.

El seguimiento analítico de los pacientes tratados con determinados fármacos es un tema que preocupa a los profesionales sanitarios de todo el mundo, así encontramos numerosos trabajos que hacen especial hincapié en diferentes aspectos.

Un estudio publicado en *Nephrology Dialysis Transplantation* en 2008<sup>11</sup> analiza los factores que predisponen a que se den alteraciones relevantes respecto al potasio sérico. En una muestra de 15000 pacientes encontraron una prevalencia de pacientes con  $K > 5$  mEq/dL del 3,7%. El predictor más fuerte de hiperpotasemia fue que el paciente estuviese siendo tratado con inhibidores del enzima convertidora de angiotensina (IECAs) y diuréticos ahorradores de potasio (DAP) al mismo tiempo. Respecto a la hipopotasemia el predictor más fuerte relacionado con la farmacoterapia fueron los diuréticos tiazídicos, seguido de los diuréticos de asa. En nuestro estudio la prevalencia de pacientes con hiperkalemia fue algo mayor (8,9% con  $K > 5,5$  mEq/dL). En lo concerniente a los factores predictores podemos asumir que existe coincidencia con el estudio anterior, al encontrar un 17% de los pacientes con hiperpotasemia tratados con IECA o antagonistas del receptor de angiotensina (ARA) más DAP, y un 83% tratados con al menos uno de ellos. El 72% de los pacientes con hipokalemia fueron tratados con diuréticos de asa o tiazidas.

La trombocitopenia inducida por heparinas (TIH) es una reacción adversa que puede causar graves daños al paciente tratado tanto con heparinas no fraccionadas como con HBPM. La incidencia con la que aparece oscila entre el 0,5-5%<sup>12</sup>, por lo que se recomienda la monitorización del recuento de plaquetas en estos pacientes. A pesar de ser una reacción adversa grave, el seguimiento de recuento de plaquetas no se hace adecuadamente, además es una situación clínica difícil de diagnosticar, ya que hasta el 58% de los pacientes críticos ingresados en un hospital presentan trombocitopenia no inducida por heparinas<sup>13,14</sup>. Esto hace que la TIH esté infradiagnosticada. Se debería sospechar de TIH en todo paciente tratado con heparina que desarrolle una trombocitopenia asociada o no a un fenómeno trombótico<sup>13</sup>. En nuestro estudio encontramos 33 pacientes con trombocitopenia y tratados

con HBPM. Estos pacientes representan el 10% de todos los ingresados en el servicio de Medicina Interna durante el periodo de estudio, lo que nos parece un número bastante elevado y sumado a la gravedad del daño que estos pacientes pueden sufrir, un motivo suficiente para vigilar cualquier señal que pueda alertarnos.

Debido a que digoxina es un fármaco de estrecho margen terapéutico y puede provocar graves efectos adversos, es de reseñar, aunque la prevalencia no haya sido muy alta, que seis pacientes tratados con este fármaco tuviesen unos niveles de potasio en plasma por debajo de 3,6 mEq/dL, cinco de ellos estaban además siendo tratados con DAE. También destaca que 24 pacientes mostrasen unos valores de potasio por encima de 5,5 mEq/dL y estuviesen siendo tratados con alguna combinación de fármacos entre IECA, ARA, DAP, o suplementos de potasio.

No todas las recomendaciones son igual de precisas, así encontramos recomendaciones muy claras, como retirar suplementos de potasio en pacientes con hiperpotasemia, no utilizar clozapina en pacientes con un recuento leucocitario  $< 3500$  /mm<sup>3</sup>, carbamazepina en pacientes con  $Na < 130$  mEq/dL, o metformina en pacientes con un aclaramiento de creatinina inferior a 60 mL/min, que encontramos en sus respectivas fichas técnicas. Incluso en esta última recomendación existe controversia, ya que recientes publicaciones apuntan al uso seguro de metformina en pacientes con aclaramiento por encima de 30 mL/min<sup>15</sup>. Otra clara recomendación incluye a los fármacos nefrotóxicos cuya dosis debe ser ajustada de acuerdo a la función renal del paciente, si su situación clínica lo permite<sup>16</sup>. En otros casos la recomendación no es tan clara y no se indica un ajuste de dosis definido o una contraindicación explícita, por lo que debemos seguir la evolución del paciente e informar cuando clínicamente presente criterios de intervención.

Varios estudios han puesto de manifiesto que existe una pobre comunicación entre el laboratorio y la farmacia<sup>17-19</sup>, a pesar de que se considera un punto clave para la prevención de AAM. Esta comunicación sin duda mejoraría con un modelo de relación a tiempo real, es decir, que la información sobre los valores analíticos del paciente esté integrada en el programa de prescripción. Sin embargo, a la espera de que las oportunidades tecnológicas terminen por extenderse, nos parece que el punto clave es ser metódicos y seleccionar el mínimo de pacientes que debemos seguir para ser lo más eficientes posible.

Entre las principales limitaciones del estudio destacamos su carácter observacional, lo que no nos ha permitido medir la eficacia de las potenciales intervenciones. Sin embargo, por motivos éticos en los casos en los que detectamos alguna alteración que consideramos pudiera afectar a la seguridad del paciente, su médico fue avisado. Además, la confección de una lista para seleccionar fármacos a seguir, inevitablemente va a acarrear la no inclusión de algunos relevantes. En nuestro caso por

ejemplo, no fueron incluidos levofloxacino ni antibióticos betalactámicos, susceptibles de vigilar la función renal, al no encontrar referencias en la búsqueda bibliográfica realizada ni aparecer en el trabajo de Shengheng et al. Por otro lado fueron descartados algunos fármacos tales como: estatinas más fibratos, y estatinas más colchicina, por tratarse de interacciones medicamentosas que escapaban a la idea del estudio, alcaloides ergóticos, warfarina, AINEs, y heparina no fraccionada, debido a su uso no generalizado o dificultad de seguimiento.

Sin embargo pensamos que el objetivo del trabajo está bien alcanzado, ya que hemos pretendido incentivar y facilitar el seguimiento analítico rutinario en pacientes ingresados, lo que en muchos casos nos puede alertar de forma temprana de un posible AAM y mitigar o evitar el daño para el paciente. Además, consideramos adecuada la selección de los pacientes ingresados en el servicio de Medicina Interna porque debido a su elevada edad media, alta proporción de pacientes pluripatológicos y polimedcados y estancia media más prolongada que en otros servicios del hospital, pueden beneficiarse más de un seguimiento de este tipo.

Parece lógico centrar los esfuerzos en los pacientes tratados con fármacos cuya incidencia en analíticas alteradas ha sido mayor, aquellos cuyos efectos adversos pueden ser más graves, y aquellos sobre los que existe una recomendación clara y explícita en cuanto a suspender tratamiento o ajustar dosis. En nuestro estudio, esto se traduce en priorizar sobre los pacientes tratados con: al menos dos fármacos nefrotóxicos o dependientes de la función renal, en los que habrá que vigilar la creatinina sérica y su aclaramiento renal, digoxina más DAE, IECA o ARA más DAP, y suplementos de potasio, sobre los que habrá que vigilar el nivel de potasio sérico, HBPM sobre los que debemos vigilar la posibilidad de TIH mediante el seguimiento del recuento plaquetario, carbamazepina para seguir el nivel de sodio, y clozapina para vigilar el recuento leucocitario.

## Bibliografía

1. Estudio Nacional sobre los Efectos Adversos ligados a la Hospitalización. ENEAS 2005. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2006. [citado 25-01-2012]. Disponible en: <http://www.seguridad-delpaciente.es/contenidos/castellano/2006/ENEAS.pdf>
2. Gorgas MQ, Odena E, Pastor F. Atención farmacéutica en los problemas relacionados con los medicamentos en enfermos hospitalizados. *Farm Hosp.* 2003;27:280-9.
3. Campos Vieira N, Bicas Rocha K, Calleja Hernández MA, Faus Dáder MJ. Seguimiento farmacoterapéutico en pacientes ingresados en el Servicio de Medicina Interna del Hospital Infanta Margarita. *Farm Hosp.* 2004;28:251-7.
4. Berga Culleré C, Gorgas Torner MQ, Altimiras Ruiz J, Tuset Creus M, Besalduch Martín M, Capdevila Sunyer M, et al. Detección de acontecimientos adversos producidos por medicamentos durante la estancia hospitalaria. *Farm Hosp.* 2009;33:312-23.
5. American Society of Health-System Pharmacists. ASHP guidelines on preventing medication errors in hospitals. *Am J Hosp Pharm.* 1993;50:305-14.
6. Otero López MJ, Codina Jané C, Tamés Alonso MJ, Pérez Encinas M, en representación del Grupo de Trabajo Ruiz-Jarabo 2000. Errores de medicación: estandarización de la terminología y clasificación. Resultados de la beca Ruiz-Jarabo 2000. *Farm Hosp.* 2003;27:137-49.
7. Leape LL, Bates DW, Cullen DJ, Cooper J, Demonaco HJ, Gallivan T, et al. Systems analysis of adverse drugs events. *JAMA.* 1995;274:35-43.
8. Lesar TS, Briceland L, Stein DS. Factors related to errors in medication prescribing. *JAMA.* 1997;277:312-17.
9. Schiff GD, Klass D, Peterson J, Shah G, Bates DW. Linking laboratory and pharmacy. Opportunities for reducing errors and improving care. *Arch Intern Med.* 2003;163:893-900.
10. Shengsheng Y, Galenter WL, DiDomenico RJ, Borkowsky S, Schiff GD, Lambert BL. Selection of drug-laboratory results pairs for an inpatient asynchronous alert program: Results of a Delphi survey. *Am J Health-Syst Pharm.* 2011;68:407-14.
11. Henz S, Maeder MT, Huber S, Schmid M, Loher M, Fehr T. Influence of drugs and comorbidity on serum potassium in 15000 consecutive hospital admissions. *Nephrol Dial Transplant.* 2008;23:3939-45.
12. Jang IK, Hursting MJ. When heparins promote thrombosis: review of heparin-induced thrombocytopenia. *Circulation.* 2005;111:2671-83.
13. Cruz-González I, Sánchez-Ledesma M, Sánchez PL, Jang IK. Trombocitopenia inducida por heparina. *Rev Esp Cardiol.* 2007;60:1071-82.
14. Berg MJ, Van den Bemt P, Huisman A, Schobben A, Egberts T, Solinge W. Compliance with platelet Count Monitoring Recommendations and Management of Possible Heparin-Induced Thrombocytopenia in Hospitalized Patients Receiving Low-Molecular-Weight Heparin. *Ann Pharmacother.* 2009;43:1405-12.
15. Gómez-Huelgas R. El uso de metformina en el contexto de insuficiencia renal leve o moderada. *Rev Clin Esp.* 2012;212:105.
16. Alcazar R, Egocheaga I, Orte L, Lobos JM, Gonzalez Parra E, Álvarez Guisasaola F, et al. Documento de consenso SEN-semFYC sobre la enfermedad renal crónica. *Nefrología.* 2008;28:273-82.
17. Schiff GD, Aggarwal HC, Kumar S, McNutt RA. Prescribing potassium despite hyperkalemia: medication errors uncovered by linking laboratory and pharmacy information systems. *Am J Med.* 2000;109:494-7.
18. Tegeder I, Levy M, Muth-Selbach U, Oelkers R, Neumann F, Dormann H, et al. Retrospective analysis of the frequency and recognition of adverse drug reactions by means of automatically recorded laboratory signals. *Br J Clin Pharmacol.* 1999;47:557-64.
19. Schiff GD, Rucker TD. Computerized prescribing: building the Electronic infrastructure for better medication usage. *JAMA.* 1998;279:1024-29.

ORIGINALES

## Utilización de recursos sanitarios y costes asociados a la fasciectomía en la enfermedad de Dupuytren en España

Marina De Salas-Cansado<sup>1\*</sup>, María Belén Ruiz Antorán<sup>2</sup>, Elena Ramírez<sup>3</sup>, Antonio Dudley<sup>4</sup> y el grupo colaborativo

<sup>1</sup>Departamento de Farmacoeconomía e Investigación de Resultados Pfizer España, Alcobendas (Madrid). <sup>2</sup>Servicio de Farmacología Clínica, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid. <sup>3</sup>Servicio de Farmacología Clínica, Hospital Universitario La Paz, Madrid. <sup>4</sup>Servicio de Traumatología, Hospital Universitario La Princesa, Madrid. \*Raúl Muñoz, Santiago Ponce, Carolina Pérez de la Campa, Vanesa Barroso, Francisco Abad Santos, Sergio Bartolomé y Gustavo Adolfo Centeno

### Resumen

**Objetivo:** Estimar la utilización de recursos sanitarios y costes derivados de la fasciectomía en pacientes con contractura de Dupuytren (CD) en la práctica clínica habitual en España.

**Método:** Estudio multicéntrico, observacional retrospectivo, en el que se revisaron las historias clínicas en tres hospitales públicos. Se incluyeron pacientes ingresados o ambulatorios, operados de CD, como diagnóstico principal del CMBD, a través de fasciectomía, durante 2007-2009. Se recogieron datos demográficos (edad, sexo, situación laboral), clínicos (estadio de la contractura y comorbilidades) y la utilización de recursos sanitarios (hospitalizaciones, visitas médicas, pruebas y medicamentos). Se comparó la utilización de recursos según el estadio de la contractura agrupado (I: estadio N, 1 y 2; II: estadio 3 y 4) y el centro.

**Resultados:** Un total de 123 sujetos (52% grupo I, 86,2% hombres, 35,8% situación laboral activa) fueron identificados. El 81,3% de los pacientes presentaba al menos una comorbilidad, siendo la hipertensión arterial la más frecuente. Un 71,6% de los pacientes fueron hospitalizados, (25% cirugía plástica y 75% traumatología) y el resto (28,4%) régimen ambulatorio. En el 88% realizó un preoperatorio y todos acudieron a visitas de seguimiento tras la cirugía, el 27% necesitó sesiones de rehabilitación, y el 8% acudió a urgencias tras la cirugía. Los costes medios (DE) de los recursos fueron los siguientes: fasciectomía 1.074 € (0); hospitalizaciones 978 € (743); ingresos ambulatorios 186 € (10); visitas de seguimiento 260 € (173); urgencias 13 € (53), pruebas complementarias 78 € (43); tratamiento farmacológico 7 € (9), rehabilitación 46 € (134). El coste total medio fue de 2.250 € (839). No hubo diferencias significativas entre los grupos de estudio agrupados según el estadio de la contractura. Sin embargo, el centro y la severidad de la CD parecen variables explicativas del coste,  $p < 0,05$ .

### Utilization of health care resources and cost associated to fasciectomy in Dupuytren's disease in Spain

#### Abstract

**Objective:** To estimate the healthcare resource utilization and their associated costs secondary to fasciectomy of Dupuytren's disease (DD) treated under usual medical practice in Spain.

**Methods:** This multicenter, observational, retrospective cohort study, extracted data through the revision of medical records of three tertiary public hospitals. Each center should recruit 40 patients operated for DD, as principal diagnose of Minimum Data Set, in which the surgical procedure conducted was fasciectomy, during 2007-2009. To collect all the resources used during surgery, a specific chart form was designed. Demographic (age, gender, occupational status), clinical (stage of contracture and comorbidities) and healthcare utilization (hospitalizations, medical visits, tests, drugs) data were collected under medical routine. Comparisons between stage of contracture grouped (I: stage N, 1 & 2; II: stage 3 & 4) and centers were made.

**Results:** A total of 123 subjects (52% group I; 86.2% men; 35.8% active workers) were identified. 81.3% of patients presented at least one comorbidity, being hypertension the most frequent. 28.4% of patients were operated in ambulatory surgery and 71.6% hospitalized. All the patients had follow-up visits after surgery, 27% needed physical therapy, 88% performed preoperative tests and 8% visit the emergency room after surgery. Healthcare mean (SD) costs were as follows: fasciectomy €1,074 (0); hospitalizations €978 (743); ambulatory €186 (10); follow-up visits €260 (173); emergency rooms €13 (53); tests €78(43); drugs €7 (9); physical therapy €46 (134). Mean total costs were €2,250 (839). There were no significant differences between study groups grouped by stage of contracture. However, the center and the severity of the CD seem explanatory variables of cost,  $p < 0.05$ .

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: marina.desalas@pfizer.com (Marina De Salas Cansado).

**Conclusiones:** Los pacientes con CD que son intervenidos utilizando como técnica quirúrgica la fasciectomía producen un importante consumo de recursos generando un coste medio de 2.250 € (839) al SNS.

#### PALABRAS CLAVE

Utilización de recursos sanitarios; Costes; Contractura de Dupuytren; Fasciectomía

Farm Hosp. 2013;37(1):41-49

## Introducción

La Enfermedad de Dupuytren (ED) es una alteración progresiva, fibroproliferativa benigna, que afecta al tejido conectivo de la palma y los dedos de la mano<sup>1</sup>. Tras más de un siglo de su descripción y de los numerosos trabajos realizados, todavía hoy se desconocen las causas que predisponen, o desencadenan, el desarrollo de la enfermedad, la causa primaria que la produce, y su ulterior patogenia<sup>2</sup>. Esta enfermedad, tiene predisposición genética y ocurre principalmente en hombres de raza blanca, mayores de 50 años<sup>3</sup>.

La enfermedad comienza con nódulos palpables en la palma. Posteriormente, se forman cuerdas patológicas de colágeno, que se extienden longitudinalmente, se engrosan y acortan<sup>4</sup>. Las deformidades clínicas o contracturas, progresan lentamente y se convierten en irreversibles sin tratamiento<sup>5</sup>, pudiendo ocasionar severos grados de discapacidad manual, fundamentalmente en el último estadio de la vida laboral de muchos trabajadores<sup>6</sup>.

Afecta al 3-6% de la población general, siendo más prevalente en el noroeste de Europa y su incidencia se incrementa con la edad<sup>7,3</sup>. No hay muchos estudios de prevalencia en nuestro país, sin embargo, Quintana<sup>8</sup>, estimó en un 8,65 % la prevalencia de la enfermedad en un trabajo de revisión entre 1964-1984 en el área sanitaria de Zaragoza. La edad media ascendía a 52 años, con una incidencia del 18 % en personas mayores de 75 años y de 0,7 % en el grupo de 15-24 años de edad. Por otro lado, Sáez Aldana et al<sup>9</sup>, en su estudio de casos, intervenidos entre 1991-1995, procedentes de todas las regiones de España, encontraron que la edad media era de 60 años, con un porcentaje de varones del 93% y que el 40% tenían antecedentes familiares (parientes o descendientes).

Se piensa que existen diversos factores pronósticos para la aparición o gravedad de la enfermedad. El factor de riesgo más frecuente es la historia familiar. Se ha asociado al tabaquismo<sup>3,10</sup>, alcoholismo<sup>3,10,11</sup>, diabetes<sup>3,12</sup>, epilepsia<sup>13</sup>, infección HIV<sup>14</sup> y a un traumatismo simple o repetido<sup>15,16</sup>.

Su diagnóstico es clínico en la práctica totalidad de los casos, al observarse un nódulo fibroso sobre las bandas tendinosas de los dedos cuarto y quinto de la mano que provoca la flexión palmar de dichos dedos y las retracciones típicas articulares<sup>6</sup>.

**Conclusions:** Healthcare resources utilization for surgical treatment of Dupuytren's disease may cost €2,250 (839) per fasciectomy treated under usual medical practice.

#### KEYWORDS

Healthcare resource utilization; Cost; Dupuytren disease; Fasciectomy

Farm Hosp. 2013;37(1):41-49

En la actualidad el tratamiento de elección es quirúrgico, pudiéndose utilizar diferentes técnicas, siendo la técnica de fasciectomía la más utilizada en España para la ED<sup>17</sup>, según datos del Ministerio de Sanidad, se realizan alrededor de 4.140 intervenciones quirúrgicas por contractura de Dupuytren en el año 2008<sup>18</sup>. Las fasciectomías requieren en la mitad de los casos hospitalizaciones con estancias medias de 2,3 días<sup>19</sup> debido entre otros factores a las posibles complicaciones asociadas a la cirugía<sup>20</sup>. También se han intentado tratamientos conservadores con diferentes fármacos (vitamina A, E, colchicina, etc.) pero con resultados insatisfactorios; las infiltraciones con corticoides a nivel de las zonas nodulares presentan resultados incompletos y la tracción pasiva continua mediante fijador externo para las contracturas severas de los dedos se utiliza como procedimiento pre-quirúrgico<sup>21</sup>. El tratamiento posterior rehabilitador es imprescindible para obtener un buen resultado funcional<sup>6,22</sup>.

Maravic y Landais estimaron el impacto económico del tratamiento quirúrgico de la enfermedad de Dupuytren en Francia a través de los registros de todas las admisiones programadas de Dupuytren en hospitales públicos y privados. El promedio de costes hospitalarios por paciente se estimó en 707 € en hospitales privados y 1.795 € en hospitales públicos. Recientemente se han publicado un estudio en Inglaterra en el que se analiza el manejo clínico de la contractura de Dupuytren y sus costes y un coste-efectividad en EEUU. El primer trabajo, a través de una revisión retrospectiva de bases de datos entre 2003 y 2008 estima que el coste por paciente intervenido oscilaba entre 2.736 (fasciectomía en pacientes ambulatorios) hasta y 9.210 para pacientes ambulatorios intervenidos de revisión digital<sup>24</sup>. Por otro lado, el estudio americano cifra entre 3.824-8.360 \$ el coste medio del tratamiento mediante a aponeurotomía con aguja o fasciectomía parcial abierta incluyendo los costes de intervención, instalaciones, visitas, terapia y férula<sup>25</sup>.

En nuestro país no existen datos de este tipo, por lo que el objetivo de este análisis fue estimar la utilización de recursos sanitarios y los costes derivados de la intervención quirúrgica (fasciectomía) en pacientes con la enfermedad de Dupuytren en la práctica clínica habitual de los hospitales públicos terciarios en España. Adicionalmente, se comparó la utilización de recursos y los costes asociados de estos pacientes según el estadio de la progresión de la contractura.

## Método

### Diseño del estudio

Se trata de un estudio de diseño observacional, y multicéntrico, a partir de la revisión retrospectiva de los registros médicos (historias clínicas) de pacientes seguidos en práctica habitual en régimen hospitalario desde el 1 de enero de 2007 al 31 de diciembre de 2009. Se obtuvo información de los recursos sanitarios a partir del conjunto mínimo básico de datos (CMBD) que se recogió a través de un cuaderno de recogida de datos (CRD), expresamente diseñado para este fin. La población de estudio estuvo formada por pacientes pertenecientes a tres centros hospitalarios públicos terciarios de la Comunidad de Madrid (Hospital Universitario Puerta de Hierro, Hospital Universitario de la Paz y Hospital Universitario de la Princesa).

### Criterios de inclusión y exclusión

Se incluyeron en el estudio a pacientes, con diagnóstico de la enfermedad de Dupuytren, que fueran intervenidos mediante la técnica de fasciectomía por contractura de Dupuytren como diagnóstico principal, de manera consecutiva, en el periodo indicado, para los cuales estuviera disponible la información que se recogía en el CRD, en la historia clínica y se hubiera efectuado un seguimiento del paciente tras la cirugía.

Fueron excluidos los pacientes con enfermedad de Dupuytren sometidos a otra técnica diferente a la fasciectomía.

### VARIABLES PRINCIPALES

Las principales variables socio-demográficas y de comorbilidad de estudio fueron la edad, sexo, situación laboral, la clasificación Toubiana (estadio de la progresión de la enfermedad)<sup>26</sup> así como los antecedentes clínicos tales como hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipemias, EPOC/enfermedades respiratorias, neoplasias, enfermedad neurológica (incluye deterioro cognitivo), patología renal y otras enfermedades.

Se incluyeron en el estudio los días de estancia en el hospital, el servicio de ingreso, las analíticas realizadas, las pruebas diagnósticas y procesos exploratorios consumidos efectuados desde el ingreso para la cirugía hasta el alta (bioquímica, hemograma, coagulación, electrocardiograma, radiografías, ecografías, etc.), el tratamiento del dolor, el manejo de las complicaciones de la cirugía, el número de visitas de seguimiento tras la cirugía en consulta externa, las sesiones de rehabilitación efectuadas, las visitas al servicio de urgencias tras la cirugía y reingreso.

### Uso de recursos y modelo de costes

Se consideraron como costes directos sanitarios los relacionados con la actividad asistencial (visitas médicas, días

de hospitalización, urgencias, solicitudes diagnósticas o terapéuticas, etc.), efectuadas por los profesionales. Se incluyeron como costes sanitarios, los relativos a las terapias de rehabilitación llevados a cabo en el hospital. La perspectiva elegida fue la del SNS, por lo que solo se incluyeron los costes sanitarios directos, excluyendo costes indirectos o relativos a bajas laborales. El coste fue expresado como coste medio por paciente. Los diferentes conceptos de estudio y su valoración económica se detallan en la tabla 1 (correspondientes al año 2011). Las diferentes tarifas se han obtenido a partir de la base de datos e-SALUD<sup>27</sup>, excepto en el caso de la medicación, que se obtuvo a partir del catálogo de Especialidades Farmacéuticas<sup>28</sup> relativas al año 2011. Las prescripciones (recetas médicas para enfermedad aguda o crónica o a demanda) se cuantificaron según el precio de venta al público por unidad (comprimido, capsula, vial, etc.) en el momento de la prescripción.

### Confidencialidad de la información

Como paso previo al análisis, se respetó la confidencialidad de los registros, el estudio fue clasificado por la

**Tabla 1.** Coste unitario de los recursos

Recurso	Coste
Fasciectomía	1.074,24 €
Hospitalización servicio de Cirugía Plástica	560,14 €
Hospitalización unidad Cirugía Plástica Ambulatoria	178,63 €
Hospitalización servicio Ortopedia y Traumatología	577,15 €
Hospitalización unidad Traumatología Ambulatoria	200,08 €
Visita a cirugía plástica	53,63 €
Visita a traumatología	53,24 €
Visita a urgencias	126,21 €
Visita a rehabilitación	21,47 €
Consulta rehabilitación	114,53 €
Aparatos	5,96 €
Cinesiterapia	6,28 €
Láser	4,24 €
Ultrasonido	6,87 €
Parafina	1,80 €
Terapia ocupacional	11,57 €
Onda corta	4,99 €
Pruebas diagnósticas preoperatorias/analíticas <sup>1</sup>	
Bioquímica	23,72 €
Hemograma	4,27 €
Coagulación	15,57 €
Electrocardiograma	20,34 €
Radiografía	7,95 €
Ecografía	40,19 €
TAC	120,91 €
Resonancia	230,84 €
Rayos X	21,02 €

Base de datos eSALUD (Marzo 2011)

<sup>1</sup>Las pruebas complementarias fueron efectuadas desde el ingreso para la cirugía hasta el alta

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (No-EPA) y posteriormente aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica de los tres centros.

### Cálculo del tamaño muestral

El cálculo del tamaño muestral ofreció ciertas dificultades metodológicas. Después de haber efectuado una búsqueda exhaustiva de los datos del coste de una intervención para la enfermedad de Dupuytren en nuestro país, y dado que no se ha encontrado ningún dato del coste medio con la dispersión de este acto quirúrgico, no fue posible efectuar una aproximación del tamaño muestral necesario para que el estudio tuviera suficiente potencia estadística, de manera que los resultados sean estadísticamente significativos y representen a la media del coste del total de las cirugías de pacientes con enfermedad de Dupuytren en nuestro país.

No obstante, debido a este motivo, y teniendo en cuenta que se realizan alrededor de 4.140 intervenciones quirúrgicas por contractura de Dupuytren en el año 2008 en España<sup>18</sup>, inicialmente se decidió incluir a 120 pacientes (40 por centro), dado que a partir de 100 unidades ya se considera que una muestra es representativa de la muestra global de pacientes que padecen una patología, calculándose la media y la dispersión del coste obtenido.

### Análisis estadístico

Los datos obtenidos en el estudio se presentan bajos diferentes puntos de vista: de manera descriptiva con todos los pacientes, para lo cual se efectuó un análisis estadístico descriptivo-univariante con valores de media, desviación típica/estándar y se comprobó la normalidad de la distribución con la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Por otro lado, se decidió también comparar las diferentes variables de estudio entre los dos grupos y los tres centros, tanto para la utilización de recursos (tiempo de intervención y reingreso, número de visitas de seguimiento, a urgencias y a rehabilitación) así como los costes de la intervención, reingreso, de las visitas de seguimiento, de las urgencias, de las pruebas diagnósticas, del tratamiento farmacológico y total. Para dichas comparaciones, y teniendo en cuenta el limitado número de sujetos de cada grupo, se utiliza el test estadístico Chi-Cuadrado de Pearson (o la prueba exacta de Fisher para tablas 2x2 o razón de verosimilitud tablas mxn, en caso necesario) si se trata de variables cualitativas y el test T\_Student, ANOVA de un factor o sus equivalentes no paramétricos U-Mann-Whitney, H-Kruskal-Wallis en caso de variables cuantitativas respectivamente. Se utilizó el programa SPSS versión 19, estableciendo una significación estadística para valores de  $p < 0,05$ . También se efectuó mediante la técnica de bootstrapping un remuestreo (de 10.000 muestras) con objeto de conocer el intervalo del confianza

del 95% de las principales variables económicas del estudio.

### Resultados

Se incluyeron 123 pacientes (86,2% hombres; 40 del Hospital de La Paz, 41 del Hospital de La Princesa y 42 del Hospital Puerta de Hierro) con contractura de Dupuytren operados todos ellos mediante la técnica de fasciectomía parcial selectiva. El 52% de los sujetos presentaba una contractura clasificada según Toubiana de estadio nódulo 1 ó 2, grupo I (0,8% estadio nódulo; 13,8% estadio 1 y 37,4% estadio 2), y el 48% restante presentaban contracturas en estadio 3 ó 4, grupo II (28,5% estadio 3 y 19,5% estadio 4).

En la tabla 2 se describen las características generales, las comorbilidades asociadas a los pacientes estudiados y el hospital de procedencia según el grupo.

La situación laboral predominante fue, en ambos grupos, la jubilación con más del 50% de los pacientes jubilados en el momento de la intervención. El 81,3% de los pacientes presentaba al menos una comorbilidad (de estos la media fue de 2,1 comorbilidades/paciente) ver tabla 2. No hubo diferencias significativas entre ambos grupos respecto a las variables demográficas y clínicas anteriormente mencionadas.

En la tabla 3 se describe el porcentaje de pacientes que utiliza los recursos sanitarios total y según el grupo. Los pacientes hospitalizados pasaron una media de  $1,77 \pm 1,34$  vs  $1,64 \pm 1,24$  días de estancia en las distintas unidades o servicios (grupo I y II respectivamente). En el grupo II, pacientes con CD en estadios más avanzados, todos los pacientes ambulatorios fueron intervenidos en la unidad de cirugía plástica, frente 40% del grupo I;  $p = 0,001$ . Todos los pacientes acudieron a visitas de seguimiento tras la cirugía,  $4,45 \pm 2,4$  visitas en el grupo I vs  $5,3 \pm 4,0$  en el grupo II ( $p = 0,14$ ). En el 84,4% de los pacientes del grupo I vs 93,2% del grupo II, ( $p = 0,208$ ) se realizaron de media  $4,85 \pm 0,7$  vs  $4,91 \pm 1,0$  pruebas diagnósticas y/o procesos exploratorios respectivamente, desde el ingreso para la cirugía hasta el alta, siendo las más frecuentes bioquímica, hemograma, coagulación y radiografía. El 23,4% de los sujetos operados del grupo I y el 30,5% del grupo II, necesitó de media  $8,29 \pm 12,16$  y  $4,83 \pm 8,93$  sesiones de rehabilitación respectivamente ( $p = 0,361$ ). El 4,7% de los sujetos del grupo I acudió a urgencias  $1,33 \pm 0,58$  veces de media frente al 10,2% del grupo II que lo hizo  $1,50 \pm 0,73$  veces de media.

Respecto al consumo de medicamentos, el 84,4% de los pacientes del grupo I y el 96,6% del grupo II recibió tratamiento farmacológico, tomando de media  $2,3 \pm 1,5$  vs  $2,5 \pm 1,3$  fármacos respectivamente, prescritos principalmente para el dolor (58%), profilaxis (16%), protector gástrico (16%), anestesia (6%), y otros (4%).

**Tabla 2.** Características demográficas y clínicas totales y según el grupo de estudio

Variables	Total <sup>1</sup>		Grupo I <sup>1</sup>		Grupo II <sup>1</sup>		p
	(N = 123)	%	(N = 64)	%	(N = 59)	%	
Sexo (hombres)	106	86,2%	58	90,6%	48	81,4%	0,139
Edad (media; DE)	68,33	10,01	67,98	9,32	68,71	10,80	0,694
Situación laboral							
Activo	44	35,8%	23	35,9%	21	35,6%	0,626
Jubilado	65	52,8%	34	53,1%	31	52,5%	
Otro	6	4,9%	2	3,1%	4	7,1%	
Año del diagnóstico de Dupuytren							
< 2000	12	11,3%	7	12,5%	5	10,0%	0,698
2000 - 2005	15	14,2%	7	12,5%	8	16,0%	
2006-2010	79	73,8%	42	75,0%	37	74,0%	
Centro hospitalario							
H.U Puerta de Hierro	42	34,1%	22	34,4%	20	33,9%	0,062
H.U. La Paz	40	32,5%	12	18,8%	28	47,5%	
H.U La Princesa <sup>1</sup>	41	33,3%	30	46,9%	11	18,6%	
Comorbilidades							
Hipertensión arterial	55	44,7%	32	50,0%	23	39,1%	0,223
Diabetes mellitus	24	19,5%	10	15,6%	14	23,7%	0,261
Dislipemias	31	25,2%	18	28,1%	13	22,0%	0,441
EPOC, u otras enfermedades respiratorias	15	12,2%	10	15,6%	5	8,5%	0,229
Neoplasias	12	9,6%	7	10,9%	5	8,5%	0,649
Enfermedad Neurológica <sup>2</sup>	3	2,4%	1	1,6%	2	3,4%	0,516
Patología Renal	3	2,4%	1	1,6%	2	3,4%	0,516
Otros <sup>3</sup>	64	52,0%	29	45,3%	35	59,3%	0,122
Dupuytren*	22	17,9%	9	14,1%	13	22,0%	–
Cardiopatía Isquémica	10	8,1%	7	10,9%	3	5,1%	–
Alcoholismo	5	4,1%	3	4,7%	2	3,4%	–
Fibrilación Auricular	3	2,4%	2	3,1%	1	1,7%	–
Úlcera Gástrica	3	2,4%	–	–	3	5,1%	–

DE: desviación estándar; <sup>1</sup>Número total de pacientes analizados, algunos pacientes no informaron de todos los datos; <sup>2</sup>Incluye deterioro cognitivo; <sup>3</sup>Otros: enfermedades no directamente incluidas en el CRD (cuaderno de recogida de datos), se reflejan en la tabla si hay >2 sujetos en alguno de los dos grupos; \*Se consideró Dupuytren como comorbilidad en aquellos pacientes que habían sido previamente diagnosticados con esta enfermedad en otro dedo de la misma o distinta mano previamente, diferente al objeto de la intervención que se analiza en este estudio

De forma general, el coste total (media  $\pm$  desviación estándar) de la atención recibida por paciente, ascendió a 2.250 €  $\pm$  839,47 con un intervalo de confianza del 95% tras re-muestreo de [2.110;2.406], de los cuales el 48% correspondieron a los costes de la cirugía (1.074 €), el 33% a la hospitalización para la intervención, ya fuera de tipo ambulatorio (186 €  $\pm$  10; [183;190]) u hospitalario (978 €  $\pm$  743; [829;1.144]), 12% a las visitas de seguimiento (260 €  $\pm$  173; [633;889]), 3% a las pruebas diagnósticas (78 €  $\pm$  43; [71;86]), 2% a consultas y sesiones de rehabilitación (46 €  $\pm$  134; [25;72]) y el 2% restante corresponde a los reingresos, urgencias y tratamientos farmacológicos.

El promedio/unitario de los costes de los sujetos operados a través de la técnica de fasciectomía parcial selectiva para la contractura de Dupuytren según el grupo se describe en la tabla 4.

A pesar de que hubo diferencias estadísticamente significativas en algunas de las variables de estudio entre los tres centros en ambos grupos, como por ejemplo respecto al coste por hospitalización para la intervención, o el número y coste de las visitas de seguimiento, o los costes de las pruebas diagnósticas; el coste total, es decir la suma de todos los componentes no presentó diferencias estadísticamente significativas (teniendo en cuenta la n de cada grupo) entre los tres centros públicos en el grupo I, 2.330 € (PH), 1.826 € (LPZ) y 2.255 € (LPC),  $p = 0,172$ . En el grupo II, sí aparecen diferencias significativas debidas, entre otros factores, al coste de reingreso, hospitalización, visitas y pruebas, ya que estas partidas son más importantes en el hospital LPC que en resto. Los costes totales son en este grupo 2.239 € (PH), 2.040€ (LPZ) y 3.093€ (LPC),  $p = 0,003$ ; ver tabla 5.

**Tabla 3.** Utilización de recursos sanitarios totales y según el grupo de estudio

Variables	Total <sup>1</sup>		Grupo I <sup>1</sup>		Grupo II <sup>1</sup>		p
	(N = 123)	%	(N = 64)	%	(N = 59)	%	
Unidad de Hospitalización	88	71,5%	44	68,8%	44	74,6%	0,478
Cirugía plástica	22	17,9%	9	14,1%	13	22,0%	0,359
Cirugía ortopédica y trauma	66	53,7%	35	54,7%	31	52,5%	0,954
Unidad de intervención							
ambulatorio	35	28,5%	20	31,3%	15	25,4%	0,478
Cirugía plástica ambulatoria	23	18,7%	8	12,5%	15	25,4%	0,108
Cirugía ortopédica y trauma ambulatoria	12	9,8%	12	18,8%	0	0,0%	0,001
Reingreso	2	1,6%	0	0,0%	2	3,4%	0,140
Consulta de seguimiento	123	100,0%	64	100,0%	59	100,0%	1,000
Cirugía plástica	45	36,3%	17	26,6%	28	47,6%	0,027
Traumatología	78	63,4%	47	73,4%	31	52,5%	0,027
Urgencias	9	7,3%	3	4,7%	6	10,2%	0,247
Rehabilitación	33	26,8%	15	23,4%	18	30,5%	0,381
Pruebas complementarias <sup>2</sup>	109	88,6%	54	84,4%	55	93,2%	0,208
Fármacos	111	90,2%	54	84,4%	57	96,6%	0,048

<sup>1</sup> Número total de pacientes analizados, algunos pacientes no informaron de todos los datos.

<sup>2</sup> Las pruebas complementarias efectuadas desde el ingreso para la cirugía hasta el alta incluían al menos una de los siguientes procesos: bioquímica, hemograma, coagulación, electrocardiograma, radiografías, ecografías, tomografía axial computerizada, resonancia magnética y otras.

**Tabla 4.** Costes de los diferentes recursos según el grupo de estudio

Variables (€)	Grupo I <sup>1</sup>		Grupo II <sup>1</sup>		p
	Media (DE)	IC 95%	Media (DE)	IC 95%	
Coste cirugía	1.074,00 (0)	–	1.074,00 (0)	–	1,000
Coste ingreso	759,78 (748,90)	594,02 – 958,83	744,54 (700,30)	579,75 – 934,13	0,908
Hospitalización	1.018,10 (776,64)	819,03 – 1.267,33	937,47 (715,32)	742,26 – 1.160,07	0,614
Ambulatorio	191,50 (10,78)	187,21 – 195,79	178,63 (0)	178,63 – 178,63	<0,001
Coste reingreso	0,0 (0)	–	38,84 (235,72)	0 – 107,08	0,190
Coste visitas seguimiento	237,47 (125,95)	206,68 – 268,39	284,35 (210,75)	234,46 – 341,24	0,133
Coste urgencias	7,88 (38,13)	0 – 17,75	19,25 (65,51)	4,28 – 38,51	0,238
Costes pruebas diagnósticas	66,57 (34,33)	58,15 – 74,88	91,19 (48,76)	79,25 – 103,94	<0,001
Coste tratamiento farmacológico	7,37 (11,96)	4,79– 10,53	6,30 (5,44)	4,96 – 7,69	0,531
Coste rehabilitación (fisioterapia)	47,05 (146,49)	17,33 – 87,52	45,12 (119,75)	19,93 – 78,92	0,937
<b>Coste total</b>	<b>2.200,37 (777,55)</b>	<b>2.024,50 – 2.410,93</b>	<b>2.303,83 (905,51)</b>	<b>2.095,03 – 2.549,59</b>	<b>0,497</b>

Costes expresados en euros; DE: desviación estándar

<sup>1</sup> Número total de pacientes analizados, algunos pacientes no informaron de todos los datos.

## Discusión

A pesar de que se han hecho varios estudios en nuestro país describiendo los factores de riesgo de la enfermedad<sup>29</sup>, o el tratamiento rehabilitador de la enfermedad de Dupuytren<sup>22</sup>; éste es el primer estudio de utilización de recursos y costes asociados al tratamiento quirúrgico de dicha enfermedad mediante la técnica de la fasciectomía. En la actualidad no hay información disponible con la que compararse en España. Sin embargo, Maravic y Landais llevaron a cabo en 2005 un estudio en el que se describe la carga de la enfermedad de Dupuytren en Francia en el

año 2001 (ver introducción). Este estudio arrojó las siguientes conclusiones, el 93% de dichas hospitalizaciones se debían a la primera intervención quirúrgica, la enfermedad estaba mayoritariamente presente en varones (83%), y la técnica quirúrgica mayoritariamente aplicada fue la fasciectomía (82%). Cabe destacar, que la mayoría de las cirugías se llevaron a cabo en hospitales privados (77%), de manera ambulatoria 38% en los centros públicos vs 53% en los privados, con una estancia media de 2,3 días<sup>23</sup>.

Respecto a los costes hospitalarios, si comparamos los costes registrados en los centros públicos franceses (1.795 €) obtenidos a través de tarifas en el 2005, una vez actualizado

**Tabla 5.** Costes de los diferentes recursos según los centros hospitalarios y los grupos

Variables (€)	Grupo I <sup>1</sup>			p <sup>2</sup>	Grupo II <sup>1</sup>			p <sup>2</sup>
	Puerta Hierro (N = 22)	La Paz (N = 12)	La Princesa (N = 30)		Puerta Hierro (N = 20)	La Paz (N = 28)	La Princesa (N = 11)	
Coste cirugía	1.074,00 (0)	1.074,00 (0)	1.074,00 (0)	1,000	1.074,00	1.074,00 (0)	1.074,00 (0)	1,000
Hospitalización (%)	90,90%	66,67%	66,67%	0,002	100,0%	46,43%	100,0%	<0,001
Nº Días de ingreso hosp <sup>3</sup> .	1,90 (1,89)	1,25 (0,50)	1,75 (0,64)*	0,213	1,50 (1,54)	1,38 (0,77)	2,18 (0,98)	0,035
Coste ingreso	1.008,90 (1.070,16)	352,48 (295,52)	740,04 (489,72)**	0,047	865,73 (888,22)	455,78 (417,32)	1.259,24 (566,56)	0,002
Hospitalización	1.089,78 (1.090,90)	700,18 (280,07)	1.010,01 (368,61)	0,666	865,73 (888,22)	775,58 (430,16)	1.259,24 (566,56)	0,216
Ambulatorio	200,08 (0)	178,63 (0)	200,08 (0)	<0,001	0,0 (0)	178,63 (0)	0,0 (0)	-
Coste reingreso	0,0 (0)	0,0 (0)	0,0 (0)	-	0,0 (0)	20,00 (105,86)	157,41 (522,05)	0,175
Nº de visitas seguimiento	2,82 (2,1)	4,75 (2,31)	5,53 (1,91)	<0,001	4,15 (5,61)	5,57 (1,97)	6,82 (3,87)	0,180
Coste visitas seguimiento	150,20 (112,14)	254,72 (123,40)	294,57 (101,52)	<0,001	220,93 (298,79)	298,77 (105,68)	362,97 (205,93)	0,177
Coste urgencias	11,47 (53,82)	0,0 (0)	8,41 (32,02)	0,706	0,0 (0)	27,05 (62,94)	34,42 (114,16)	0,261
Costes pruebas	41,00 (38,85)	99,26 (36,16)*	72,25 (0,93)	<0,001	53,70 (35,56)	124,65 (82,33)	74,13 (6,06)	<0,001
Coste tratamiento fármacos	12,31 (18,32)	4,08 (3,01)	5,05 (5,98)*	0,053	5,89 (5,24)	5,23 (4,83)	9,75 (6,33)	0,057
Nº sesiones rehabilitación	4,0 (2,6)	5,67 (8,08)	22,33 (22,19)	0,063	2,83 (0,98)	1,00 (0)	15,50 (18,84)	0,013
Coste rehabilitación	31,23 (52,89)	41,61 (95,34)	60,83 (201,86)	0,770	18,24 (30,58)	34,50 (62,09)	121,00 (250,77)	0,057
<b>Coste total IC 95% tras 10.000 muestras</b>	<b>2.329,36 (1.057,95)</b> <b>[1.950-2.808]</b>	<b>1.826,39 (324,48)</b> <b>[1.662-2.011]</b>	<b>2.255,38 (623,97)**</b> <b>[2.041-2.480]</b>	<b>0,172</b>	<b>2.238,74 (959,71)</b> <b>[1.880-2.699]</b>	<b>2.040,21 (424,52)</b> <b>[1.898-2.205]</b>	<b>3.093,16 (1.277,00)</b> <b>[2.507-3.892]</b>	<b>0,003</b>

Costes expresados en euros; media (desviación estándar);

Se representan mediante símbolos (\*p<0,05; \*\*p<0,01) las diferencias estadísticas intrahospitalarios cuando se comparan entre el grupo I y II

<sup>1</sup> Número total de pacientes analizados, algunos pacientes no informaron de todos los datos.

<sup>2</sup>p representa las diferencias entre los hospitales en cada uno de los grupos.

<sup>3</sup>referidos únicamente a los pacientes que fueron hospitalizados para la intervención

por el IPC francés a 2011 (111,33)<sup>30</sup> obtendríamos un total de 2.000 €. Los costes hospitalarios correspondientes obtenidos en este estudio (tabla 4), es decir costes de cirugía, intervención, reingreso, urgencias, pruebas, tratamiento farmacológico se elevan a 1.915 € para el grupo I y 1.974 € para el grupo II. Por lo que podemos concluir que ambos estudios siguen una misma tendencia.

En Inglaterra Gerber et al analizan el manejo clínico de la contractura de Dupuytren y sus costes, a través de una revisión retrospectiva de bases de datos, entre 2003 y 2008 estimaron que el coste por paciente intervenido por fasciectomía palmar era de 2.736 £ (3.044 €) en el caso de pacientes ambulatorios y 2.785 £ (3.099 €) para pacientes ingresado en el hospital al menos una noche. Estos costes son algo más elevados que los que obtenidos a través de este estudio llevado a cabo en 3 centros en Madrid, 2.467 € por paciente en régimen hospitalario y 1.703 € en régimen ambulatorio (las diferencias de costes entre ingreso hospitalario vs ambulatorio en nuestro estudio son estadísticamente significativas, p < 0,001). La estancia media hospitalaria disminuye durante los 5 años que dura el estudio empezando en 1,48 ± 1,42 días, en el periodo 2003-2004 y llegando a 1,03 ± 1,22 días en 2007-2008; bastante homogéneos con los obtenidos en nuestro estudio.

No ocurre lo mismo con los resultados presentados en el estudio de coste-efectividad llevado a cabo en EEUU, que aún siendo más completo (recoge costes tanto de intervención, como instalaciones, visitas, terapia y férula), cuantifica entre 3.824-8.360 \$ el coste medio del tratamiento mediante a aponeurotomía con aguja o fasciectomía parcial abierta<sup>25</sup>. A pesar de que ambos estudios son bastante completos, (al cambio ~2.808-6.140 €) estos costes son mucho mayores a los recogidos en nuestro estudio, debido entre otros factores a que el sistema sanitario americano es muy diferente y por lo tanto poco comparable con los europeos o en nuestro caso el español.

Nuestro estudio presenta los costes de manera detallada y completa, ya que además de los costes hospitalarios, incluye los costes debidos a las visitas de seguimiento (realizadas por todos los pacientes) y los de la rehabilitación postoperatoria (seguida por 33 pacientes generando un coste medio de 172 €), se presentan en función de la progresión de la enfermedad, entendida esta según la clasificación de Toubiana<sup>26</sup>. Sorprende ver el bajo número de pacientes que se someten a rehabilitación 23% vs 31% según el grupo, teniendo en cuenta que en el tratamiento de la contractura de Dupuytren, la rehabilitación postoperatoria parece ser un componente muy importante.

Según Gosset<sup>31</sup>, el 50% del resultado de la cirugía depende del tratamiento postoperatorio, para el cual el papel de la férula y de los ejercicios posteriores son claves para minimizar el déficit funcional<sup>22</sup>.

Llama la atención la diferencia de costes de los ingresos (ambulatorio vs hospitalario) entre los hospitales para los pacientes de tipo I, al margen de la unidad en la que se efectúen (1.009 € (PH), 352 € (LPZ) y 740 € (LPC);  $p < 0,047$ ). Esta diferencia de costes es importante, por lo que, se podría plantear operar de manera ambulatoria a un mayor número de pacientes del que se está haciendo a día de hoy, de forma rutinaria en los hospitales, sobre todo para pacientes que tengan CD en un estadio más prematuro (grupo I). Las comorbilidades de los pacientes también podrían ser uno de los criterios importantes a la hora de elegir si la intervención es ambulatoria u hospitalaria; (nº medio de comorbilidades/paciente: 2,22 PH; 1,86 LPZ; 2,13 LPC;  $p = 0,354$ )

Por otro lado, cabe destacar también el hecho de que en los hospitales participantes en el estudio existieran diferencias entre las especialidades que llevaron a cabo la intervención, cirugía plástica y traumatología con unos costes de hospitalización medios de 789 € y 1.040 € respectivamente ( $p > 0,05$ ). Esto se debe, a que de manera rutinaria en el Hospital Universitario La Paz, se intervienen a los pacientes desde cirugía plástica y además se les ingresa menor número de días 1,4 (plástica) vs 1,8 (trauma). No obstante, choca que en este centro, a diferencia de los demás, haya mayor porcentaje de pacientes hospitalizados en el grupo I (67%) respecto al grupo II (46%), sabiendo que los pacientes pertenecientes al grupo II presentan a priori, una intervención más complicada. Podría ser interesante estudiar qué tipo de pacientes podrían ser «mejores candidatos» para ser intervenidos de manera ambulatoria, quizás hubiera que tener en cuenta otros criterios además del estadio de la CD.

Es curioso que en el hospital de la Paz, el tiempo de ingreso hospitalario sea el menor de los tres centros en ambos grupos, y sin embargo sea también el que mayor costes de pruebas tiene,  $p < 0,001$  en ambos grupos. El mayor coste de las pruebas podría ser debido al protocolo del Servicio de C. Plástica, o Trauma, o a la mayor edad y/o comorbilidades.

No obstante a pesar de haber obtenido unos datos económicos muy similares a los franceses, y a los epidemiológicos nacionales (edad media, porcentaje de varones)<sup>9</sup>, éste estudio presenta ciertas limitaciones. La primera es que en nuestro estudio sólo se incluyen a pacientes operados a través de la técnica quirúrgica de la fasciectomía, concretamente fasciectomía parcial selectiva. Es cierto que existen otros tipos de cirugía como la fasciotomía subcutánea, la dermofasciectomía, aponeurotomía, injertos cutáneos etc.<sup>6,22</sup>. No obstante, la fasciectomía selectiva es la técnica que más se emplea en la palma y en los dedos, eliminando sólo la fascia patológica<sup>22,23</sup>.

Es importante añadir que este tipo de operaciones presentan complicaciones en el 20% de los casos, la mayoría de las veces son leves y prolongan el periodo de recuperación 2-3 semanas<sup>1,22</sup>. Según la revisión llevada a cabo por Crean sobre la eficacia y seguridad de fasciectomía y fasciotomía en Europa para pacientes con contractura de Dupuytren, se estima que la recurrencia media es del 39% en fasciectomía y 62% en fasciotomía después de 4 años<sup>32</sup>. Los hematomas constituyen una complicación frecuente, presente en el 15,3% de los pacientes. Pueden ser fuente de otras complicaciones como dehiscencia de suturas (19,2%), sección de colaterales (15,3%), infección (15,3%) y necrosis de la piel (11,5%)<sup>33</sup>.

Este estudio no ha tenido en cuenta la utilización de recursos debido a las complicaciones o recurrencia postoperatorios, diferente de visitas a urgencias y reingresos, lo que aumentaría los costes totales de manera importante.

Es importante destacar que este estudio se ha llevado a cabo en 3 centros hospitalarios en la comunidad de Madrid. Se podría pensar que los resultados no fueran representativos para todo el territorio nacional. Este tema es bastante delicado, ya que tras haber hecho una comparación entre los tres centros según los grupos, algunas de las variables estudiadas presentarían diferencias estadísticamente significativas, como el porcentaje de hospitalizaciones, el coste de la intervención, el número de visitas de seguimiento o de rehabilitación (tabla 5), pero otras como los costes directos totales en el grupo I ( $p = 0,172$ ) no. Es cierto que para que las conclusiones de estas comparaciones sean robustas sería necesario tener un número de sujetos mayor en cada grupo. Por ejemplo, para detectar diferencias de 200 € con una potencia estadística del 80% y un error alpha del 5% entre los centros de PH y la PZ en el grupo I, hacen falta al menos 42 sujetos por grupo.

Tanto en el grupo I como en el grupo II, La Paz presenta los costes medios más bajos de los tres centros, y La Princesa los más altos.

Estos tres centros, son grandes hospitales, teniendo en cuenta la baja prevalencia de la contractura de Dupuytren, parece oportuno pensar que los pacientes con este tipo de patología vayan a ser operados en centros públicos terciarios similares a los incluidos en este estudio. Por lo que, a pesar de que los costes no siempre sean homogéneos, es esperable obtener resultados que se muevan en la misma horquilla de costes que los obtenidos en estos 3 centros de Madrid. Habría que confirmar estos resultados con nuevos estudios en vida real más potentes.

Por último, no se han incluido costes indirectos en este estudio, y teniendo en cuenta que el 36% de los pacientes son activos, sería interesante estudiar los costes debidos a la pérdida de productividad laboral durante la recuperación de la cirugía y la calidad de vida de estos pacientes, teniendo en cuenta que el tiempo de recuperación total tras la cirugía es de aproximadamente 2 meses<sup>16</sup> y compararlo con otros posibles tratamientos farmacológicos.

Recientemente, se ha comercializado en Europa un medicamento biológico alternativo a la cirugía para el tratamiento de la contractura de Dupuytren. Está compuesto por dos colagenasas distintas aisladas y purificadas a partir de *Clostridium histolyticum* cuyo mecanismo de acción consiste en la lisis selectiva del colágeno, induciendo de este modo la ruptura de la cuerda de Dupuytren que ocasiona la contractura<sup>34</sup>. Los últimos ensayos clínicos, CORD I<sup>35</sup> y CORD II<sup>36</sup> muestran una mejora significativamente de contractura de Dupuytren vs placebo, ya que más de la mitad de los pacientes alcanzaron una reducción de la contractura primaria hasta el intervalo de 0-5° y tasas de recurrencia similares a las de la cirugía. Será necesario realizar un análisis farmacoeconómico para evaluar si este tratamiento es más eficiente que la cirugía.

En conclusión, con las limitaciones expuestas, este estudio muestra que el tipo de ingreso, el centro, y la severidad de la contractura (clasificación de Toubiana) así como la práctica asistencial parecen factores determinantes y/o posibles variables explicativas del coste. Los pacientes con contractura de Dupuytren que son intervenidos utilizando como técnica quirúrgica la fasciectomía producen una importante utilización de recursos sanitarios, generando un coste medio de 2.250 € ± 839 al sistema nacional de salud. A nivel de gestión, se podría mejorar y reducir la utilización de recursos y sus costes normalizando los protocolos asistenciales para pacientes con contractura de Dupuytren intervenidos en nuestro país.

## Bibliografía

- McFarlane R, MacDermid J. Dupuytren's disease. En: Hunter J, Schneider L, Mackin E, Callahan A, editores. *Rehabilitation of the Hand. Surgery and Therapy*. St Louis, MO: Mosby, 1995;4:981-4.
- Hueston JT. *Vue d'ensemble etiopathogenique de la maladie de Dupuytren*. Paris: Expansion Scientifique Francaise, 1986;3:64-6.
- Ross D. Epidemiology of Dupuytren's disease. *Hand Clin*. 1999;15:53-62.
- Hurst LC, Badalamente MA, Hentz VR, Hotchkiss RN, Kaplan FT, Meals RA, et al. Injectable collagenase clostridium histolyticum for Dupuytren's contracture. *N Engl J Med*. 2009;361:968-79.
- Luck JV. Dupuytren's contracture; a new concept of the pathogenesis correlated with surgical management. *J Bone Joint Surg Am*. 1959;41:635-64.
- Calderón González AM<sup>a</sup>, López Moya A, Rodríguez Cerdeira C, Braña Tobio JC. Actualización de la enfermedad de Dupuytren. *Rehabilitación*. 2003;37:264.
- Brenner P, Mailänder P, Berger A. Epidemiology of Dupuytren's disease. En: Berger A, Delbrück A, Brenner P, Hinzmann R, editores. *Dupuytren's disease*. Berlin: Springer-Verlag 1994;244-54.
- Quintana Guitian A. Quelques aspects epidemiologiques de la maladie de Dupuytren. *Ann Chir Main*. 1988;7:256-62.
- Sáez Aldana F, Gonzalez del Pino J, Delgado A, Lovic A. Epidemiología de la enfermedad de Dupuytren. Analisis de 314 casos. *Rev Ortop Traumatol*. 1996;40:15-21.
- Burge P, Hoy G, Regan P, Milne R, Smoking, alcohol and the risk of Dupuytren's contracture. *J Bone Joint Surg Br*. 1997;79:206-10.
- Noble J, Arafa M, Royle SG, McGeorge G, Crank S. The association between alcohol, hepatic pathology and Dupuytren's disease. *J Hand Surg Br*. 1992;17:71-4.
- Renard E, Jacques D, Chammas M, Poirier J L, Bonifacj C, Jaffiol C, Simon L, et al. Increased prevalence of soft tissue hand lesions in type 1 and type 2 diabetes mellitus: various entities and associated significance. *Diabete Metab*. 1994;20:513-21.
- Critchley E M, Vakil S D, Hayward H W, Owen V M. Dupuytren's disease in epilepsy: result of prolonged administration of anticonvulsants. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1976;39:498-503.
- Bower M, Nelson M, Gazzard B G. Dupuytren's contractures in patients infected with HIV. *BMJ* 1990;300:164-5.
- McFarlane R M. Dupuytren's disease: relation to work and injury. *J Hand Surg Am*. 1991;16:775-9.
- Crean S, and Maguire A. Dupuytren's contracture: a structured literature review. UBC 2009.
- Herrera Rodríguez A, Pérez García JM. Enfermedad de Dupuytren. *Monografías medico-quirúrgicas del aparato locomotor*. Eds. Masson. 1999;5:39-59.
- <http://www.msps.es/estadEstudios/estadisticas/sisInfSanSNS/aplicacionesConsulta/home.htm> (CMBD-H y CMBD AAE). (consultado abril 2010)
- A+A 2010. Dupuytren's disease chart audit study in Europe.
- Crean SM, Gerber RA, Hellio Le Graverand MP, Boyd DM and Cappelleri JC. The efficacy and safety of fasciectomy and fasciotomy for Dupuytren's contracture in European patients: a structured review of published studies. *J Hand Surg Eur*. 2011;36:396-407.
- Citron N, Mesina J. The use of skeletal traction in the treatment of severe primary Dupuytren's disease. *J Bone Joint Sug*. 1998; 80:126.
- Pérez Mandanero M<sup>a</sup>A, Pavón de Pérez M, Roldan Laguarta P. Tratamiento rehabilitador de la enfermedad de Dupuytren. *Rehabilitación*. 2003;37:272.
- Maravic M, Landais P. Dupuytren's disease in France –1831 to 2001– from description to economic burden. *J Hand Surg Br*. 2005;30:484-7.
- Gerber RA, Perry R, Thompson R and Bainbridge C. Dupuytren's contracture: a retrospective database analysis to assess clinical management and costs in England. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2011;12:73.
- Chen NC, Shauer MJ, Chung KC. Cost-effectiveness of open partial fasciectomy, needle aponeurotomy, and collagenase injection for dupuytren contracture. *J Hand Surg Am*. 2011;36:1826-34.
- Toubiana R, Michon J, Thomine JM Scheme for the assesment of deformities in Dupuytren s disease. *Surg Clin North Am*. 1968;48:979-84.
- Base de datos E Salud – Información económica del sector sanitario <http://www.oblikue.com/bddcostes/> (consultado abril 2011)
- Catálogo del Consejo General de Colegios Farmacéuticos de España 2011.
- Calderon AM. Factores de riesgo de la enfermedad de Dupuytren: revisión sistemática de la evidencia científica. *Rev Ortop Traumatol*. 2004;48:105-12.
- Institut national de la statistique et des études économiques. INSEE (<http://www.insee.fr>) <http://www.insee.fr/fr/themes/info-rapide.asp?id=29&date=20110512> (consultado 12 mayo 2011)
- Gosset J. Dupuytren's disease and the anatomy of the palmodigital aponeurosis. En: Hueston JT, Tubiana R (editores). *Dupuytren's Disease*. 2a ed. London: Churchill Livingstone, 1985;13-26
- Crean SM. The efficacy and safety of fasciectomy and fasciotomy for Dupuytren's contracture in European patients: a structure review of publisehd studies. *J Hand Surgery*. 2011 (DOI: 10.1177/1753193410397971)
- Amillo Garayoa S, Losada Viñas J.I, Leyes Vence M, Schweitzer Fernández D. Evolución a largo plazo de las manos operadas por enfermedad de Dupuytren. *Rev. Ortop Traum*. 1994; 38:275-81.
- Ficha Técnica Xiapex<sup>®</sup>
- Lawrence C, Hurst et al. Injectable Collagenase Clostridium Histolyticum for Dupuytren's Contracture. *New England Journal of Medicine*. 2009;361:968-79
- David Gilpin et al. Injectable Collagenase Clostridium Histolyticum: A New Nonsurgical Treatment for Dupuytren's Disease. *Hand Surg*. 2010;35:2027–38.

ORIGINALES

## Conocimiento del coste de los tratamientos dispensados desde el Servicio de Farmacia Hospitalaria y percepción del estado de salud

Paula García Llopis\*, Belén Quintana Vergara, M.<sup>a</sup> Isabel Vicente Valor, M.<sup>a</sup> Jesús López Tinoco, J. Adrià Bargues Ruiz y Agustín Sánchez Alcaraz

Servicio de Farmacia Hospitalaria, Hospital Universitario de La Ribera, Alzira, Valencia.

### Resumen

**Objetivo:** Valorar la influencia del conocimiento del coste económico del tratamiento sobre la percepción del paciente de su estado de salud y la atención recibida en el Servicio de Farmacia Hospitalaria (SFH).

**Método:** Durante un periodo de cuatro meses, de julio a octubre de 2009, se entrega una encuesta a todos los pacientes que acuden a recoger medicación al Servicio de Farmacia Hospitalaria (SFH), excepto a los que inician el tratamiento. A los pacientes que devuelven la encuesta principal cumplimentada en una visita posterior, se les hace entrega de la segunda parte, en la que se les informa del coste mensual de su tratamiento y se reformulan preguntas de la encuesta principal.

**Resultados:** Son repartidas 682 encuestas, de las cuales son contestadas 240 (35,3%). Se entrega la segunda parte de la encuesta a 223 pacientes, de las que se devuelven 151 (22,1%). En general, los pacientes están satisfechos con el tratamiento (90,4%) y con la atención recibida en el SFH (95,4%), tienen un buen conocimiento del tratamiento (69,2%), se consideran cumplidores (59,2%) y no suelen consultar al farmacéutico del SFH (17,5%). En el análisis de la satisfacción del paciente antes (7,75; DE: 1,90) y después de conocer el coste del tratamiento (7,80; DE: 1,91) no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas, excepto en los pacientes derivados desde la Unidad de Enfermedades Infecciosas ( $p = 0,015$ ), menos satisfechos tras conocer el coste.

**Conclusiones:** No se ha podido relacionar el conocimiento del coste del tratamiento, en rasgos generales, con cambios en la actitud de los pacientes frente al mismo, siendo necesario el diseño de estudios más amplios. Asimismo, sería recomendable acometer los puntos de mejora detectados por los pacientes para elevar la calidad de la Atención Farmacéutica ofrecida.

### PALABRAS CLAVE

Satisfacción de los pacientes; Coste de los fármacos; Servicios de farmacia

### Knowledge of the cost of the treatments delivered from the Hospital Pharmacy Department and perception of the health status

#### Abstract

**Objective:** To assess the influence of the knowledge of the financial cost of the treatment and perception of the patient of his/her health status and the health care received from the Hospital Pharmacy Department (HPD).

**Method:** During a four-month period, from July to October of 2009, a questionnaire was provided to all the patients coming to the Hospital Pharmacy Department to gather their medications, except for those starting their therapies. The patients returning the completed questionnaire at a next visit were provided with the second part, in which they were informed on the monthly cost of their treatments and some questions from the main questionnaire were asked again.

**Results:** 682 questionnaires were provided, of which 240 (35.3%) were returned completed. 223 patients were given the second part, of which 151 (22.1%) were returned. In general, the patients were satisfied with their treatments (90.4%) and with the care provided at the HPD (95.4%), 69.2% had good knowledge of their treatment, and 59.2% considered themselves as good compliers, and 17.5% did not usually consult with the pharmacist at the HPD. The patient's satisfaction analysis before (7.75; SD: 1.90) and after knowing the treatment cost (7.80; SD: 1.91) did not show statistically significant differences, with the exception of those patients derived from the Infectious Disease Department ( $p = 0.015$ ) that were less satisfied after knowing the cost.

**Conclusions:** The knowledge on the treatment cost could not be related in general with changes in the attitude of the patients towards their treatments, being necessary the design of more profound studies. Besides, it should be recommended to undertake the improvement actions detected by the patients in order to increase the quality of the pharmacy care delivered.

### KEYWORDS

Patients satisfaction; Drug cost; Pharmacy services

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: paulagarciallopis@hotmail.com (Paula García Llopis).

## Introducción

El control del gasto farmacéutico es uno de los objetivos de los programas que se están implantando actualmente en el ámbito de la sanidad. Se trata de medidas de diseño complejo, pero es imprescindible que contemplen actuaciones sobre todos los agentes implicados en el proceso farmacoterapéutico. Médicos, farmacéuticos y pacientes comparten la responsabilidad sobre el consumo de medicamentos. En esta línea, los Servicios de Farmacia Hospitalaria (SFH) españoles se encuentran en una situación estratégica para la contención del gasto farmacéutico, siendo dos los niveles sobre los que se les pueden y deben exigir resultados. En el ámbito hospitalario, una selección, gestión y preparación óptima de los medicamentos es esencial para el uso racional de los mismos. En el ámbito ambulatorio, una Atención Farmacéutica adecuada y eficaz es la clave para el correcto uso de los fármacos dispensados a pacientes externos. En este nivel hay un amplio abanico de factores sobre los que actuar (clínicos, humanísticos y económicos<sup>1</sup>), siendo especialmente importante conseguir la participación responsable del paciente en el proceso farmacoterapéutico.

El abandono del modelo paternalista en la relación facultativo-paciente ha dado paso a modelos que otorgan una mayor autonomía al enfermo. Actualmente se tiende a evitar la toma de decisiones unilaterales y se intenta implicar al paciente en su tratamiento. Para ello, el paciente debe conocer la información «necesaria» para tomar las decisiones más adecuadas en su caso particular. Pero, ¿cuál es la información que debe recibir el paciente? ¿Debe limitarse a la elección de procedimientos médico-quirúrgicos u opciones farmacológicas? En la descripción del modelo biopsicosocial se reconoce el hecho de que la salud consiste en un conjunto múltiple de procesos, muchos de los cuales tienen dimensiones psicosociales (emociones, pensamientos, conductas, estilo de vida, influencias culturales, apoyo social, etc.), también reflejadas en la definición de salud de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de 1948: «La salud es un estado de completo bienestar físico, mental y social, y no solamente la ausencia de afecciones o enfermedades». Todos estos factores interactúan entre sí para dar lugar a la situación de salud o enfermedad. Por tanto, en la elección de la información que se facilita al paciente también deben tenerse en cuenta estos factores, psicológicos y sociales, para que las decisiones tomadas permitan obtener los mejores resultados.

El paciente muestra una actitud frente a enfermedad, tratamiento y resultados que refleja la satisfacción con estos procesos, resultado del balance entre expectativas y percepciones<sup>2</sup>. La satisfacción es un concepto multidimensional que abarca numerosas variables, relativas a estado de salud y características sociodemográficas del paciente, características del proveedor de salud y características estructurales y organizativas de la atención.

Existen numerosos trabajos en la bibliografía<sup>2-9</sup> que evalúan la satisfacción y la calidad de la atención percibida por los usuarios de los SFH españoles. Nuestra hipótesis de trabajo introduce las características del fármaco entre las variables que pueden influir en las expectativas y percepciones del paciente. El nombre del fármaco<sup>10</sup>, la forma de administración<sup>11</sup> o el color de los comprimidos<sup>12</sup>, son algunos de los factores que pueden llegar a producir un efecto placebo<sup>13</sup> –o nocebo<sup>14</sup>– en el paciente, condicionando así la efectividad del tratamiento. Estos factores condicionantes han sido estudiados en diversos grupos de pacientes, observándose resultados que, *a priori*, pueden parecer incoherentes, pero que no lo son tanto si se tiene en cuenta el componente subjetivo de la enfermedad. Como ejemplos, se ha demostrado que los fármacos analgésicos con un nombre comercial conocido son más efectivos, aliviando el dolor de cabeza mejor que aquéllos que carecen de marca<sup>10</sup>; la administración subcutánea de un fármaco activa el efecto placebo en el tratamiento de la migraña, considerándose más eficaz que el mismo compuesto administrado por vía oral<sup>11</sup>; y el color de comprimido puede afectar a la percepción de la acción del fármaco, considerándose más frecuentemente que los comprimidos rojos, amarillos y naranjas poseen efectos estimulantes, mientras que los azules y verdes tienen propiedades tranquilizantes<sup>12</sup>.

Finalmente, la irresponsabilidad manifestada en ocasiones por algunos pacientes (medicamentos estropeados por condiciones de conservación deficientes, envases extraviados, escasa adherencia, acumulación innecesaria de dosis, etc.) puede interpretarse como el resultado de la falta de información «necesaria» entre de la que dispone el paciente.

El objetivo del presente estudio es valorar la influencia del conocimiento del coste económico del tratamiento en la satisfacción del paciente con los resultados obtenidos sobre su salud. Son objetivos secundarios la descripción de la evaluación realizada por el paciente sobre su salud, el tratamiento que sigue y la atención recibida en el SFH, así como la identificación de los puntos de mejora más relevantes.

## Pacientes y método

El periodo de estudio comprende cuatro meses, de julio a octubre de 2009, y los pacientes incluidos son todos los que asistieron a su cita para recoger medicación al SFH, excepto aquéllos que acudieron a la visita de inicio.

La encuesta, diseñada *ad hoc*, está compuesta de dos partes (anexos I y II). La encuesta principal se entrega a todos los pacientes incluidos, y la segunda parte se entrega en una visita posterior, a aquellos pacientes que han cumplimentado la primera en su domicilio y la han devuelto al SFH en sobre cerrado. Totalmente anónimas, ambas partes de la encuesta están identificadas con un

**Anexo I. Encuesta principal**

Por favor, lea detenidamente y conteste a las siguientes preguntas. Tómese el tiempo necesario para leer cada pregunta, y marque con una X la casilla que mejor describa su respuesta. Esta encuesta consta de dos partes, y la segunda se le entregará cuando devuelva ésta rellena. Se trata de un proceso totalmente anónimo, así que conteste con toda confianza. Esto es muy importante, ya que los resultados se utilizarán para mejorar la atención que usted recibe.

1. En general, usted diría que su salud es:
 

<input type="checkbox"/> Excelente	<input type="checkbox"/> Muy buena	<input type="checkbox"/> Buena	<input type="checkbox"/> Regular	<input type="checkbox"/> Mala
------------------------------------	------------------------------------	--------------------------------	----------------------------------	-------------------------------
2. ¿Cómo cree que es su salud actual, comparada con la de antes de empezar el tratamiento?
 

<input type="checkbox"/> Mucho mejor	<input type="checkbox"/> Algo mejor	<input type="checkbox"/> Más o menos igual	<input type="checkbox"/> Algo peor	<input type="checkbox"/> Mucho peor
--------------------------------------	-------------------------------------	--	------------------------------------	-------------------------------------
3. ¿Está satisfecho/a con los resultados de su tratamiento?
 

<input type="checkbox"/> Sí	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Indiferente
-----------------------------	-----------------------------	--------------------------------------
4. Aproximadamente, ¿cómo de satisfecho está con su tratamiento?
 

<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6	<input type="checkbox"/> 7	<input type="checkbox"/> 8	<input type="checkbox"/> 9	<input type="checkbox"/> 10
----------------------------	----------------------------	----------------------------	----------------------------	----------------------------	----------------------------	----------------------------	----------------------------	----------------------------	----------------------------	-----------------------------
5. En general, usted diría que su conocimiento del tratamiento que sigue es:
 

<input type="checkbox"/> Excelente	<input type="checkbox"/> Muy bueno	<input type="checkbox"/> Bueno	<input type="checkbox"/> Regular	<input type="checkbox"/> Malo
------------------------------------	------------------------------------	--------------------------------	----------------------------------	-------------------------------
6. ¿Cómo se llama el fármaco que recoge en Farmacia? (No mire la caja, no pasa nada si no lo recuerda)
 

_____	<input type="checkbox"/> No lo sabe
-------	-------------------------------------
7. ¿Para qué sirve el fármaco que recoge en Farmacia?
 

_____	<input type="checkbox"/> No lo sabe
-------	-------------------------------------
8. ¿Olvida alguna vez tomar su medicación?
 

<input type="checkbox"/> Sí	<input type="checkbox"/> No
-----------------------------	-----------------------------
9. ¿Toma los medicamentos a las horas indicadas?
 

<input type="checkbox"/> Sí	<input type="checkbox"/> No
-----------------------------	-----------------------------
10. Cuando se encuentra mejor, ¿deja de tomar la medicación?
 

<input type="checkbox"/> Sí	<input type="checkbox"/> No
-----------------------------	-----------------------------
11. ¿Si alguna vez le sientan mal los medicamentos deja de tomarlos?
 

<input type="checkbox"/> Sí	<input type="checkbox"/> No
-----------------------------	-----------------------------
12. Algunos medicamentos requieren condiciones especiales de conservación, por ejemplo, guardarse en el frigorífico. ¿Los guarda usted correctamente?
 

<input type="checkbox"/> Siempre	<input type="checkbox"/> Casi siempre	<input type="checkbox"/> A veces	<input type="checkbox"/> Nunca
----------------------------------	---------------------------------------	----------------------------------	--------------------------------
13. Si alguna vez se le olvida guardarlos en el frigorífico, ¿qué hace?
 

<input type="checkbox"/> Guardarlos inmediatamente cuando se acuerda	<input type="checkbox"/> Consultarlo con el médico o farmacéutico para que le aconsejen qué hacer
<input type="checkbox"/> Volver a Farmacia a por más medicación	<input type="checkbox"/> No le ha pasado nunca
14. ¿Ha tenido alguna vez dudas sobre su tratamiento?
 

<input type="checkbox"/> Sí	<input type="checkbox"/> No
-----------------------------	-----------------------------
15. Si su respuesta anterior fue afirmativa, ¿de qué tipo?
 

<input type="checkbox"/> Dosis	<input type="checkbox"/> Conservación de la medicación
<input type="checkbox"/> Efectos adversos	<input type="checkbox"/> Forma de administración
<input type="checkbox"/> Compatibilidad con automedicación	<input type="checkbox"/> Otros: _____
16. En el caso de que hubiera tenido problemas con la medicación, ¿quién los resolvió?
 

<input type="checkbox"/> Médico	<input type="checkbox"/> Farmacéutico	<input type="checkbox"/> Otros: _____
---------------------------------	---------------------------------------	---------------------------------------
17. ¿Alguna vez le ha preguntado dudas sobre su tratamiento a el/la farmacéutico/a?
 

<input type="checkbox"/> Sí	<input type="checkbox"/> No
-----------------------------	-----------------------------
18. Si su respuesta anterior fue afirmativa, ¿resolvió sus dudas el/la farmacéutico/a?
 

<input type="checkbox"/> Sí	<input type="checkbox"/> No
-----------------------------	-----------------------------
19. ¿Está satisfecho/a con la atención prestada en Farmacia?
 

<input type="checkbox"/> Sí	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Indiferente
-----------------------------	-----------------------------	--------------------------------------
20. Aproximadamente, ¿cómo de satisfecho está con la atención en Farmacia?
 

<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6	<input type="checkbox"/> 7	<input type="checkbox"/> 8	<input type="checkbox"/> 9	<input type="checkbox"/> 10
----------------------------	----------------------------	----------------------------	----------------------------	----------------------------	----------------------------	----------------------------	----------------------------	----------------------------	----------------------------	-----------------------------
21. ¿Qué mejoraría de la atención farmacéutica que recibe? \_\_\_\_\_
22. ¿Si los aspectos que ha comentado mejoraran cree que le haría más consultas a el/la farmacéutico/a?
 

<input type="checkbox"/> Sí	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Indiferente
-----------------------------	-----------------------------	--------------------------------------
23. ¿Sabe cuál es el precio mensual de su tratamiento?
 

<input type="checkbox"/> Sí	<input type="checkbox"/> No
-----------------------------	-----------------------------
24. Aproximadamente, ¿cuánto cree que cuesta al mes su medicación? \_\_\_\_\_

Por último, agradeceríamos que rellenara algunos datos sobre usted:

Edad: \_\_\_\_\_  Hombre  Mujer  
 Estudios realizados:  Sin estudios  Primarios  Bachillerato  Universitarios

Servicio médico que le ha remitido a Farmacia

U. E. Infecciosas  Oncología  Digestivo  Hematología  Reumatología  
 Dermatología  Nefrología  Neurología  Otro: \_\_\_\_\_

¡Gracias por contestar a estas preguntas!

**Anexo II. Segunda parte de la encuesta**

Ante todo, gracias por contestar a la primera parte del cuestionario de satisfacción que le proporcionamos.

En esta segunda parte, se le informa del coste mensual aproximado de su tratamiento, y le pedimos que vuelva a contestar algunas preguntas que ya contestó en la anterior encuesta.

El coste mensual aproximado de su tratamiento es de: \_\_\_\_\_

**25. ¿Qué le parece el coste de su tratamiento?**

- Muy caro       Caro       Razonable       Barato

**26. En general, usted diría que su salud es:**

- Excelente       Muy buena       Buena       Regular       Mala

**27. ¿Cómo cree que es su salud actual, comparada con la de antes de empezar el tratamiento?**

- Mucho mejor       Algo mejor       Más o menos igual       Algo peor       Mucho peor

**28. ¿Está satisfecho/a con los resultados de su tratamiento?**

- Sí       No       Indiferente

**29. Aproximadamente, ¿cómo de satisfecho está con su tratamiento?**

- 0       1       2       3       4       5       6       7       8       9       10

**30. ¿Olvida alguna vez tomar su medicación?**

- Sí       No

**31. ¿Toma los medicamentos a las horas indicadas?**

- Sí       No

**32. ¿Cuando se encuentra mejor, ¿deja de tomar la medicación?**

- Sí       No

**33. ¿Si alguna vez le sientan mal los medicamentos deja de tomarlos?**

- Sí       No

**34. Algunos medicamentos requieren condiciones especiales de conservación, por ejemplo, guardarse en el frigorífico. ¿Los guarda usted correctamente?**

- Siempre       Casi siempre       A veces       Nunca

**35. Si alguna vez se le olvida guardarlos en el frigorífico, ¿qué hace?**

- Guardarlos inmediatamente cuando se acuerda  
 Consultarlo con el médico o farmacéutico para que le aconsejen qué hacer  
 Volver a Farmacia a por más medicación  
 No le ha pasado nunca

**¡Gracias por contestar a estas preguntas!**

número de orden según la recepción de las mismas, no relacionado con el paciente, con el fin de asociarlas correctamente. El tiempo transcurrido desde la entrega de la primera parte al paciente, hasta que se recoge la segunda parte, en ningún caso fue superior a los 6 meses.

La primera encuesta que recibe el paciente está compuesta de 24 ítems. Las dos primeras cuestiones, con formato tipo Likert, han sido adaptadas del cuestionario de salud SF-36 en su versión en castellano<sup>15</sup>, e interrogan al paciente sobre la percepción de su estado de salud. Las preguntas tres y cuatro evalúan la satisfacción del paciente con el tratamiento. Tres cuestiones (cinco, seis y siete) aportan datos acerca del grado de conocimiento del paciente sobre su tratamiento. Las siguientes cuatro preguntas (de la ocho a la 11) componen el test de cumplimiento diseñado por Morisky-Green-Levine<sup>16</sup>. Completan el cuestionario los ítems referentes a conservación correcta de la medicación (12 y 13), dudas sobre el tratamiento (14, 15 y 16), valoración de la atención recibida en el SFH (17, 18, 19 y 20), aspectos a mejorar de la Atención Farmacéutica (21 y 22), conocimiento del coste del tratamiento

(23 y 24) y datos demográficos (edad, sexo, nivel de estudios y servicio médico prescriptor del tratamiento).

En cuanto a preguntas 12 y 13, sólo han sido analizadas las respuestas de aquellos pacientes cuya medicación requiere ser conservada en el frigorífico.

La pregunta número 21 se ha diseñado en formato texto libre, clasificando las respuestas posteriormente, para no influir en modo alguno sobre la opinión del paciente. Se ha utilizado la clasificación de los motivos de queja propuesta por Pichert *et al.*<sup>17</sup> y modificada por Mira *et al.*<sup>2</sup> y Márquez-Peiró *et al.*<sup>3</sup>, que propone cuatro dimensiones en las que encuadrar las sugerencias: las referentes al diagnóstico y tratamiento, a la comunicación farmacéutico-paciente, a la relación farmacéutico-paciente y a la accesibilidad y disponibilidad.

Las preguntas 23 y 24, también en texto libre, han sido valoradas *a posteriori*, evaluando las respuestas de los pacientes y clasificándolas según si el conocimiento declarado por el paciente era o no correcto.

La segunda parte de la encuesta informa al paciente del precio mensual de su tratamiento y continúa con 11

cuestiones, una de valoración del coste del tratamiento y 10 ya contestadas en la anterior (percepción de estado de salud, satisfacción con el tratamiento, cumplimiento y conservación de la medicación).

La satisfacción se ha evaluado mediante el indicador de la *Conselleria de Sanitat* de la Comunidad Valenciana denominado índice de satisfacción<sup>18</sup> ( $IS=X-1/Max-1$ ), en el que X es el valor medio de satisfacción y Max el valor máximo de la escala (10 en nuestro trabajo).

Los resultados se presentan en porcentajes para las variables cualitativas y como media aritmética con la desviación estándar (DE) para las variables cuantitativas, con los correspondientes intervalos de confianza (IC) al 95%. El análisis estadístico se ha realizado con el soporte informático de Microsoft Excel 2007® y SPSS 15.0 2006®. Se han utilizado las pruebas de normalidad de Kolmogorov-Smirnov y Shapiro Wilk, la prueba de contraste de McNemar para variables dicotómicas, y varias pruebas estadísticas no paramétricas (prueba de los signos, de los rangos con signo de Wilcoxon, Friedman y W de Kendall).

## Resultados

Son repartidas 682 encuestas, de las cuales son contestadas 240 (porcentaje de respuesta del 35,3%). Se distribuye la segunda parte de la encuesta entre 223 pacientes, y son devueltas 151 (porcentaje de respuesta global del 22,1%). Las características sociodemográficas de los pacientes participantes son las descritas en la tabla 1. La mayoría de los pacientes son hombres en la encuesta principal (51,3%) y mujeres en la segunda parte (52,3%). El rango de edad mayoritario es entre 36 y 50 años (30,8% y 32,5%), con estudios primarios (53,3% y 56,3%) y remitidos desde la Unidad de Enfermedades Infecciosas o Reumatología (48,4% en ambas encuestas).

En la tabla 2 se detallan las respuestas referentes al estado de salud percibido por el paciente y la satisfacción con el tratamiento. La mayor parte de los pacientes considera que su salud es regular (40,0% y 38,4%), que es algo mejor (42,9% y 33,1%) o mucho mejor (33,3% y 48,3%) que antes de iniciar el tratamiento, y se encuentran satisfechos con el mismo (90,4% y 88,7%).

En el análisis de la satisfacción del paciente antes y después de conocer el coste del tratamiento no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las pruebas no paramétricas realizadas (tabla 3). Se ha realizado un análisis por subgrupos de los tres servicios médicos con mayor número de pacientes incluidos en el estudio (U. E. Infecciosas, Reumatología y Nefrología). Los pacientes derivados de Reumatología y Nefrología no modifican sustancialmente la valoración inicial de su satisfacción con el tratamiento al conocer el coste del mismo, pero, en cambio, los pacientes pertenecientes a la U. E. Infecciosas se muestran menos satis-

**Tabla 1.** Características de los pacientes incluidos en el estudio

	Encuesta principal (n = 240)		Segunda parte (n = 151)	
	n	%	n	%
<b>Sexo</b>				
Hombre	123	51,3%	72	47,7%
Mujer	116	48,3%	79	52,3%
NS/NC	1	0,4%	–	–
<b>Edad</b>				
Menor de 36 años	43	17,9%	27	17,9%
Entre 36 y 50 años	74	30,8%	49	32,5%
Entre 51 y 60 años	38	15,8%	24	15,9%
Entre 61 y 70 años	39	16,3%	23	15,2%
Más de 70 años	41	17,1%	25	16,6%
NS/NC	5	2,1%	3	2,0%
<b>Nivel de estudios</b>				
Sin Estudios	31	12,9%	14	9,3%
Primarios	128	53,3%	85	56,3%
Bachillerato	41	17,1%	26	17,2%
Universitarios	29	12,1%	19	12,6%
NS/NC	11	4,6%	7	4,6%
<b>Servicio médico</b>				
U. E. Infecciosas	59	24,6%	35	23,2%
Reumatología	57	23,8%	38	25,2%
Nefrología	34	14,2%	21	13,9%
Neurología	24	10,0%	17	11,3%
Digestivo	20	8,3%	13	8,6%
Oncología	12	5,0%	9	6,0%
Hematología	9	3,8%	4	2,6%
Endocrinología	8	3,3%	6	4,0%
Dermatología	7	2,9%	3	2,0%
Otros*	4	1,7%	4	2,6%
NS/NC	6	2,5%	1	0,7%

\*Neumología, Medicina Interna, y Traumatología

NS/NC: No sabe/No contesta; U. E. Infecciosas: Unidad de Enfermedades Infecciosas

fechos en la segunda parte de la encuesta, al ser informados del importe económico mensual de los fármacos que reciben ( $p = 0,015$ ). En el análisis por sexo, grupos de edad y nivel de estudios, no se encuentran diferencias en la satisfacción con el tratamiento antes y después de conocer el coste del tratamiento.

En cuanto al conocimiento del tratamiento por parte del paciente, en la tabla 4 vemos como la mayoría de los pacientes creen poseer un buen conocimiento del mismo. Esto se corresponde con el porcentaje de pacientes que conocen el nombre, la indicación del fármaco o ambos (69,2%), aunque representa que aproximadamente un tercio de los pacientes desconoce datos básicos del tratamiento.

El cumplimiento es valorado mediante el test de Morisky-Green-Levine<sup>16</sup>. En el análisis de los resultados de

**Tabla 2.** Resultados de las preguntas sobre percepción del estado de salud y satisfacción con el tratamiento antes y después de conocer el coste

Pregunta	Respuesta	Encuesta principal (n = 240)		Segunda parte (n = 151)	
		n	%	n	%
1. En general, usted diría que su salud es:	Excelente	7	2,9%	2	1,3%
	Muy buena	23	9,6%	18	11,9%
	Buena	64	28,8%	57	37,4%
	Regular	96	40,0%	58	38,4%
	Mala	45	18,8%	15	9,9%
	NS/NC	-	-	1	0,6%
2. ¿Cómo cree que es su salud actual, comparada con la de antes de empezar el tratamiento?	Mucho mejor	80	33,3%	73	48,3%
	Algo mejor	103	42,9%	50	33,1%
	Más o menos igual	31	12,9%	13	8,6%
	Algo peor	16	6,7%	10	6,6%
	Mucho peor	6	2,5%	4	2,7%
	NS/NC	4	1,7%	1	0,7%
3. ¿Está satisfecho/a con los resultados de su tratamiento?	Sí	217	90,4%	134	88,7%
	No	9	3,8%	5	3,3%
	Indiferente	11	4,6%	11	7,3%
	NS/NC	3	1,3%	1	0,7%
4. Aproximadamente, ¿cómo de satisfecho está con su tratamiento?		Media (DE)			
	1-10	7,75 (1,90) IC [7,51-7,99]		7,80 (1,91) IC [7,49-8,11]	
Índice de satisfacción (IS*)	0-1	0,75 (0,21) IC [0,78-0,72]		0,76 (0,21) IC [0,80-0,72]	

\*IS=X-1/9, siendo X la media de satisfacción

NS/NC: No sabe/No contesta; DE: Desviación estándar; IC: Intervalo de confianza al 95%

**Tabla 3.** Significación asociada a las pruebas estadísticas realizadas

Prueba	Estadístico de contraste	p
De los signos	-0,574	0,566
De los rangos con signo de Wilcoxon	-0,720	0,472
Friedman	0,474	0,491
W de Kendall	0,003	0,491

este test han sido excluidos los pacientes en tratamiento con fármacos inmunomoduladores (prescritos desde los servicios de Reumatología, Dermatología o Digestivo), en los que puede estar justificado el abandono temporal del tratamiento. De los 171 y 105 pacientes analizables en cuanto al test de cumplimiento, respectivamente en ambas partes de la encuesta, el 59,1% es considerado cumplidor en la primera parte, y el 61,9% en la segunda. Se ha realizado la prueba de contraste de McNemar (p = 0,845) para concluir que el conocimiento del coste

mensual del tratamiento no ha producido efectos estadísticamente significativos sobre el cumplimiento comunicado por los pacientes. En el análisis por subgrupos, no se encuentran diferencias en el cumplimiento antes y después de conocer el coste del tratamiento, por servicio médico prescriptor o vía de administración del fármaco.

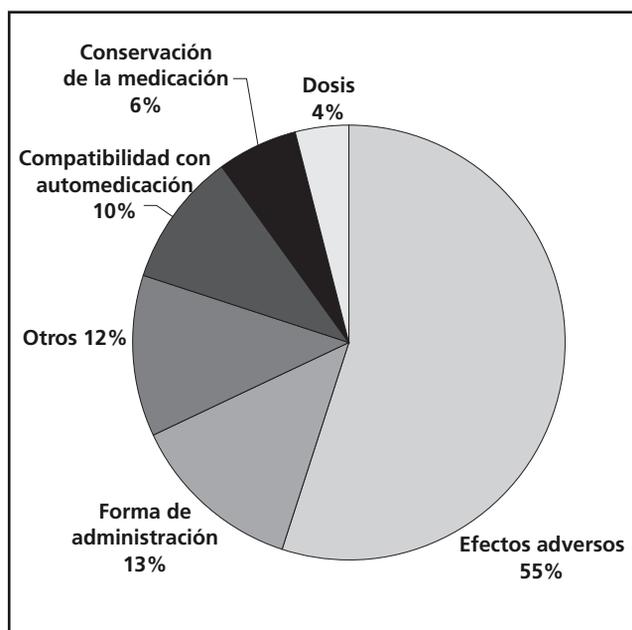
Todos los pacientes cuyo tratamiento debe ser conservado en el frigorífico declaran guardar correctamente el fármaco. Al 85,4% (140/164) no se le ha olvidado nunca introducir los medicamentos en la nevera, y el resto los guarda inmediatamente cuando se acuerda (5,5%) o consulta al médico y/o farmacéutico (6,1%) si esto le ocurre.

Sólo el 32,1% (77 pacientes, 100 dudas) señala que en alguna ocasión ha tenido dudas sobre su tratamiento, y en más de la mitad de los casos (55,0%) son acerca de los efectos adversos relacionados con el/los fármaco/s (figura 1). La mayoría de los problemas con la medicación de estos pacientes han sido resueltos por un médico (88,7%) y, en muy pocos casos (8,5%) por un farmacéutico. Un

**Tabla 4.** Resultados de las preguntas sobre el conocimiento del tratamiento

Pregunta	Respuesta	n	%
5. En general, usted diría que su conocimiento del tratamiento que sigue es:	Excelente	26	10,8%
	Muy bueno	63	26,3%
	Bueno	115	47,9%
	Regular	30	12,5%
	Malo	3	1,3%
	NS/NC	3	1,3%
6. ¿Cómo se llama el fármaco que recoge en el SFH? No mire la caja, no pasa nada si no lo recuerda.	Sí lo sabe	188	78,3%
	No lo sabe	52	21,7%
7. ¿Para qué sirve el fármaco que recoge en el SFH?	Sí lo sabe	186	77,5%
	No lo sabe	54	22,5%
TOTAL		240	

SFH: Servicio de Farmacia Hospitalaria

**Figura 1.** Clasificación de las dudas sobre el tratamiento.

total de 42 pacientes (17,5%) ha consultado al farmacéutico del SFH algún aspecto relacionado con el tratamiento y, de éstos, sólo 4 (9,5%) no han obtenido la ayuda esperada. Aunque el porcentaje de pacientes que consulta sus dudas al farmacéutico del SFH es muy bajo, 9 de cada 10 preguntas fueron resueltas de manera satisfactoria.

Los pacientes incluidos están satisfechos con la atención recibida en el SFH en un 95,4% (229 pacientes). Expresando la puntuación media obtenida en forma del indicador IS, obtenemos un IS promedio de 0,86 (DE 0,19; IC [0,88-0,84]).

En la pregunta sobre los puntos a mejorar de la atención farmacéutica recibida, son obtenidas 66 sugerencias de 60 pacientes, clasificadas en la tabla 5 según los criterios modificados de Pichert *et al.*<sup>17</sup>.

Por último, 79 pacientes (32,9%) son los que tienen un conocimiento previo del precio aproximado del tratamiento. Tras la comunicación del coste mensual, a un 45% de los pacientes les parece muy caro, a un 37,1% caro y un 11,3% y 3,3% consideran que el precio es razonable o barato, respectivamente.

**Tabla 5.** Sugerencias de mejora propuestas por los pacientes

Dimensión	Motivo	n	%
Diagnóstico y tratamiento	Competencia profesional juzgada insuficiente	1	1,5%
	Tiempo corto entre dos dispensaciones	12	18,2%
Comunicación farmacéutico-paciente	Falta de confidencialidad	6	9,1%
Relación farmacéutico-paciente	Falta de cortesía	2	3,0%
Accesibilidad y disponibilidad	Dificultades de acceso al SFH	9	13,6%
	Demoras en la atención	19	28,8%
	Horario limitado de atención al paciente	17	25,8%
TOTAL		66	

SFH: Servicio de Farmacia Hospitalaria

## Discusión

Una de las limitaciones del estudio es la utilización de una encuesta no validada, diseñada por el equipo de farmacéuticos que han formado parte en la realización del estudio. Aunque esto hace difíciles las comparaciones con otros trabajos publicados, era necesaria la confección de una encuesta propia para la recogida de unos datos que no habían sido estudiados anteriormente, como es el efecto producido por el conocimiento del coste del tratamiento, sobre la satisfacción y el cumplimiento del paciente. Otras limitaciones son debidas a las características propias de un cuestionario escrito cumplimentado en el domicilio. Se eligió esta forma de encuesta tanto para minimizar el sesgo debido a la influencia del servicio que debe evaluar el paciente, como por la escasez de tiempo y espacio para la realización asistida del cuestionario. Por otra parte, en las encuestas diferidas se pueden introducir sesgos derivados del tiempo ilimitado para contestar las preguntas, y llevan asociada una menor tasa de respuesta. Aunque bajo, nuestro porcentaje de participación del 22,1% se encuentra dentro del rango contemplado en la bibliografía (8-60%)<sup>19</sup>.

Otro aspecto limitante es la falta de un espacio físico que garantice la confidencialidad de las consultas realizadas por el paciente. Podemos inferir este efecto si comparamos el porcentaje de pacientes incluidos en el estudio que carece de información básica acerca de su tratamiento (aproximadamente un tercio no conocen ni el nombre del fármaco ni la indicación), con el porcentaje de los que han realizado alguna consulta al farmacéutico (sólo un 17,5%). Ésta es una carencia importante, ya que, como parte de una Atención Farmacéutica eficaz, la entrevista se postula como la mejor herramienta para que el paciente despeje sus dudas relacionadas con la enfermedad y su tratamiento<sup>20</sup>. Además, como se ha expuesto

en la introducción, la satisfacción determina la actitud del paciente frente al proceso farmacoterapéutico, y se trata de una variable influida, tanto por características de la enfermedad y del paciente, como por el fármaco y los mismos proveedores de salud. Así, las nuevas técnicas de entrevista, como el *counseling*<sup>21</sup>, contemplan también los aspectos emocionales del paciente y pueden ser útiles para introducir cambios duraderos en su conducta.

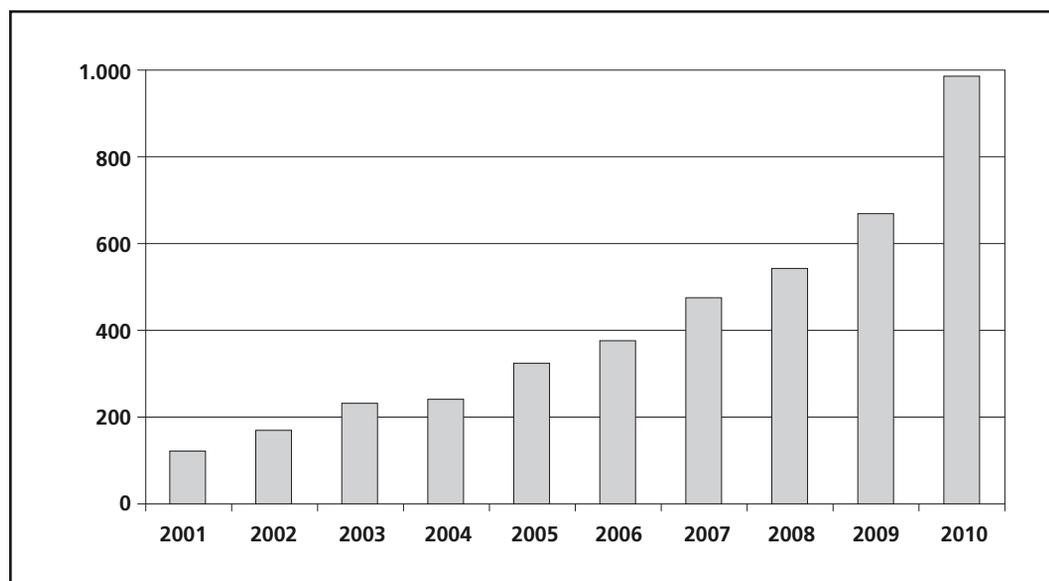
Las demandas más frecuentes son una atención más ágil, en un horario más amplio y la dispensación de tratamiento para un periodo más largo, seguidas de una mayor facilidad de acceso a las instalaciones del SFH. Estos resultados se corresponden con los comentarios recogidos por otros trabajos similares<sup>4,5</sup>.

La mayor parte de las sugerencias registradas hacen referencia a las deficiencias estructurales y los escasos recursos humanos del SFH para la atención a los pacientes externos. En nuestro caso, la construcción, dotación de material y personal del SFH no previó la asistencia a estos pacientes. Tras la apertura del SFH, en el año 1999, fue necesario asumir estas funciones con el personal y las instalaciones diseñadas para atender a los pacientes hospitalizados. El número de pacientes ambulatorios atendidos en 2010 fue de 985, esta cifra ha sufrido un incremento interanual medio de un 20% (DE: 9%), hasta situarse en un número ocho veces superior a los 120 pacientes atendidos hace 9 años (figura 2). Con estos antecedentes es razonable que los pacientes consideren que existen problemas estructurales y organizativos.

En cuanto al cumplimiento, los resultados rondan el 60% de pacientes cumplidores, dato que pone de manifiesto la imperativa necesidad de realizar actividades encaminadas a concienciar a los pacientes de la importancia de la adherencia en el éxito farmacoterapéutico.

También se pueden obtener resultados en términos económicos si nos fijamos, por ejemplo, en el impacto

**Figura 2.** Evolución del número de pacientes externos atendidos en el Servicio de Farmacia Hospitalaria de 2001 a 2010.



de la formación y motivación del paciente en la conservación adecuada de los medicamentos. El coste medio del tratamiento de los pacientes participantes es de 850 euros mensuales (875 euros para los fármacos que requieren conservarse en el frigorífico). Puesto que el 14,6% de los pacientes a los que se les dispensan medicamentos termolábiles, ha olvidado guardarlos en el frigorífico en alguna ocasión, estamos ante unas pérdidas potenciales de 21.000 euros mensuales, derivadas de la ausencia de una Atención Farmacéutica activa.

Aunque el 82% de los pacientes encuestados considera el coste mensual de su tratamiento caro o muy caro, no hemos podido relacionar el conocimiento de dicho coste, en rasgos generales, con un cambio de actitud frente a su tratamiento. Quizá la ausencia de algún tipo de pago por parte del paciente, dificulta una mayor motivación o responsabilidad frente a lo que supone realmente el coste de los tratamientos dispensados, en muchas ocasiones superior al salario mínimo. Para demostrar esta teoría sería necesaria la realización de estudios en los se implicara activamente al paciente, y que deben ser diseñados por otros estamentos del sistema sanitario.

### Agradecimientos

A todos los miembros del Servicio de Farmacia del Hospital Universitario de La Ribera, por su colaboración en la fase de distribución de las encuestas. A Antonio Pérez Mas, profesor asociado de la Universidad Miguel Hernández, por su ayuda con el análisis estadístico.

### Bibliografía

- Pardo MA, Fuster R. Medidas de resultados en las UFPE. En: Fuster R, Pardo MA, Ventura JM, editores. Manual para las unidades de atención farmacéutica a pacientes externos (UFPE) de servicios de farmacia hospitalaria. Valencia: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH); 2007. pp. 53-70.
- Mira JJ, Aranaz J. La satisfacción del paciente como una medida del resultado de la atención sanitaria. *Med Clin. (Barc.)* 2000;114 (Supl 3):26-33.
- Márquez-Peiró JF, Pérez-Peiró C. Evaluación de la satisfacción y de la insatisfacción de pacientes atendidos en la unidad de atención farmacéutica a pacientes externos. *Farm Hosp.* 2008;32(2):71-6.
- Antón Torres R, Murcia López A, Borrás Blasco J, Navarro Gracia JF, Navarro Ruiz A, González Delgado M. Evaluación de la calidad percibida por los usuarios de una unidad de atención farmacéutica a pacientes externos. *Farm Hosp.* 2006;30(2):99-104.
- Montero A, Feal B, Calvín M, Margusino L, Hurtado JL, Vázquez I, Martínez A, Jorge S, Martín I. Evaluación de la calidad percibida por los usuarios de una unidad de atención farmacéutica a pacientes externos. *Farm Hosp.* 2006;30(2):105-11.
- Ventura Cerdá JM, Sanfélix Gimeno G, Monte Boquet E, Fernández Villalba EM, Alós Almiñana M. Satisfacción percibida por pacientes infectados por el VIH con la unidad de atención farmacéutica a pacientes externos (UFPE). *Farm Hosp.* 2005;29(2):134-9.
- Monte Boquet E, Climent Boltá C, Condomina Candel J, Gilabert Estellés M, Poveda Andrés JL. Medida de la satisfacción de los pacientes VIH (+) con la atención recibida en una Unidad de Atención Farmacéutica a Pacientes Externos. *Farm Hosp.* 2004;28(Supl. 1):5-6.
- Fuster Ruiz de Apodaca R, Cia Barrio MA, Mateo García M, Raga Beser A. Unidad de Atención Farmacéutica a Pacientes Externos: satisfacción del paciente. *Farm Hosp.* 2003;26(Supl. 1):8.
- Ferrando Piqueres R, Teruel Mateo C, Rocher Milla A, Carrasco San Felix C, Bellver Martínez M, Pérez García MD, et al. Grado de satisfacción de los pacientes atendidos en la Unidad de Atención Farmacéutica a Pacientes Externos. *Farm Hosp.* 2002;26(Supl. 1):4-5.
- Branthwaite A, Cooper P. Analgesic effects of branding in treatment of headaches. *BMJ.* 1981;282:1576-8.
- de Craen AJ, Tijssen JG, de Gans J, Kleijnen J. Placebo effect in the acute treatment of migraine: subcutaneous placebos are better than oral placebos. *J Neurol.* 2000;247(3):183-8.
- de Craen AJ, Roos PJ, Leonard de Vries A, Kleijnen J. Effect of colour of drugs: systematic review of perceived effect of drugs and of their effectiveness. *BMJ.* 1996;313(7072):1624-6.
- Oken BS. Placebo effects: clinical aspects and neurobiology. *Brain.* 2008;131(11):2812-23.
- Ferreres J, Baños JE, Farré M. Efecto nocebo: la otra cara del placebo. *Med Clin. (Barc.)* 2004;122(13):511-6.
- Alonso J, Prieto L, Antó JM. La versión española del SF-36 Health Survey (Cuestionario de Salud SF-36): un instrumento para la medida de los resultados clínicos. *Med Clin. (Barc.)* 1995;104:771-6.
- Morisky DE, Green LW, Levine AM. Concurrent and predictor validity of self reported measure of medication adherence. *Med Car.* 1986;1:67-74.
- Pichert JW, Miller CS, Hollo AH, Gauld-Jaeger J, Federspiel CF, Hickson GB. What health professionals can do to identify and resolve patient dissatisfaction. *J Qual Improv.* 1998;24:303-12.
- Criterios de calidad para la acreditación del servicio de farmacia hospitalaria. Valencia: Conselleria de Sanitat; 2005.
- Guix J. Dimensionando los hechos: la encuesta (I). *Rev Calid Asist.* 2004;19:402-6.
- García Monsalve A, Antón Torres R, Monte Boquet E. Entrevista con el paciente. En: Fuster R, Pardo MA, Ventura JM, editores. Manual para las unidades de atención farmacéutica a pacientes externos (UFPE) de servicios de farmacia hospitalaria. Valencia: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH); 2007. pp. 21-32.
- Bimbela Pedrola JL. Cuidando al cuidador. *Counseling para profesionales de la salud.* 4ª ed. Granada:Escuela Andaluza de Salud Pública 2001.

## ORIGINALES

# Impacto económico de la resolución de problemas relacionados con medicamentos en un servicio de urgencias

Marisol Ucha-Samartín<sup>1</sup>, A. Pichel-Loureiro<sup>2</sup>, C. Vázquez-López<sup>1</sup>, M. Álvarez Payero<sup>1</sup>, D. Pérez Parente<sup>1</sup> y N. Martínez-López de Castro<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Farmacia. <sup>2</sup>Servicio de Urgencias, Complejo Hospitalario Universitario de Vigo, Hospital Meixoeiro.

### Resumen

**Objetivo:** Determinar el impacto económico del coste evitado en estancias hospitalarias a través de la prevención de problemas relacionados con los medicamentos.

**Método:** Estudio observacional prospectivo de seis meses en un Servicio de Urgencias. Se incluyeron a pacientes hospitalizados en camas de observación y preingreso. Un farmacéutico se integró en el equipo asistencial para validar/ conciliar la farmacoterapia. Se asoció la gravedad de los PRM detectados/resueltos con el riesgo incrementar la estancia de los pacientes que ingresaron en una unidad clínica, estimando el coste potencialmente evitado.

**Resultados:** El 32,5% de los pacientes requirieron intervención y se interceptaron 444 problemas relacionados con medicamentos, resolviéndose el 85,5%. Problemas de gravedad seria/ significativa resueltos afectaron a 130 pacientes que ingresaron, estimándose un coste evitado de unos 60.000 €. Se observó que los problemas serios y los citostáticos orales, insulinas y antidiabéticos fueron los grupos asociados a un coste medio evitado mayor ( $p < 0,05$ ).

**Conclusión:** La integración del farmacéutico en el equipo de Urgencias permite interceptar problemas de medicación, reduciéndose el riesgo de incrementar la estancia y los costes sanitarios.

### Economic impact of the resolution of drug related problems in an Emergency Department

#### Abstract

**Objective:** Determine the economic impact of avoided cost in hospital stays by preventing drug-related problems.

**Method:** Prospective observational study of six months in the emergency department. We included patients admitted for observation and pre-admission beds. A pharmacist was integrated into the healthcare team to validate / reconcile pharmacotherapy. Severity was associated DRPs detected / resolved with the risk increasing the stay of patients admitted to a clinical unit, estimating the potential cost avoided.

**Results:** El 32,5% of patients required intervention and were intercepted 444 drug-related problems, resolving 85.5%. Serious problems serious / significant unresolved affected 130 patients who were admitted, with an estimated avoided cost about 60,000 €. It was noted that serious problems and oral cytostatics, insulin and diabetes were the groups associated with a higher average cost avoided ( $p < 0.05$ ).

**Conclusion:** The integration of the pharmacist in the emergency team to intercept medication problems, reducing the risk of stay and increase healthcare costs.

#### PALABRAS CLAVE

Problemas relacionados con los medicamentos; Urgencias; Integración del farmacéutico; Gasto farmacéutico

#### KEYWORDS

Drug-related problems; Emergencies; Integration of pharmacist drug costs

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: marisol.ucha.sanmartin@sergas.es (Marisol Ucha-Samartín).

## Introducción

El informe «To error is human: Building a safer health system» en 1999 demostró que la utilización de medicamentos lleva asociada cierta morbilidad con consecuencias clínicas y económicas para los sistemas sanitarios<sup>1</sup>. Esta situación ya se pone de manifiesto en los años 90, observándose que casi un 5% de los pacientes que ingresan o son atendidos en estos servicios presentan una prescripción inapropiada de medicamentos<sup>2</sup>. Un estudio español mostró que esta situación se reproducía en un 2% de los pacientes, siendo evitable en prácticamente el 50% de los casos<sup>3</sup>. Resultados que se confirman en el año 2005 con el Estudio Nacional de Eventos Adversos en los hospitales, donde se observó que un 4% de los pacientes tuvieron un evento adverso relacionado con la medicación<sup>4</sup>.

Los problemas relacionados con los medicamentos (PRM) son los responsables de una buena parte de las visitas a urgencias, ingresos hospitalarios, aumento del riesgo de muerte y de los costes sanitarios<sup>5-6</sup>. Así se confirma en el estudio EVADUR, los PRM son la segunda causa (24,1%) de eventos adversos (más del 50% prevenibles)<sup>7</sup> en los Servicios de Urgencias (SUH).

Los SUH son la entrada principal de los enfermos al sistema sanitario especializado lo que genera que sus profesionales estén sometidos a una elevada carga asistencial. Estas características junto con una población actual pluripatológica, polimedicada y cada vez más envejecida, hacen que el riesgo de errores de medicación y efectos adversos sea mayor en estos servicios<sup>9</sup>. Este hecho se magnifica si se tiene en cuenta que en urgencias es donde se realiza la primera prescripción que será continuada en caso de ingreso hospitalario<sup>10</sup>.

Los procesos más implicados en la producción de PRM y errores de medicación en Urgencias son la prescripción y la administración de medicamentos. En 2010 un estudio americano reveló que más de 85% de éstos se cometen en estas etapas del sistema de utilización de medicamentos<sup>11</sup>.

En EEUU, en el 11% de los SUH participan equipos multidisciplinares formados por profesionales entre los que destaca un farmacéutico encargado de coordinar la farmacoterapia aconsejando al médico, detectando PRM, intercambiando equivalentes terapéuticos, y optimizando el coste sanitario, puesto que este servicio soporta una elevada carga asistencial (más de 25 millones de pacientes/año en España) y se maneja gran cantidad de medicamentos<sup>12</sup>.

La experiencia de esta colaboración ha conseguido resultados positivos, así pues, la integración del farmacéutico y la colaboración en los SUH consiguió evitar un ratio de 7,8 errores/100 pacientes<sup>13-15</sup> y ahorros de más de un millón de dólares en centros estadounidenses<sup>16</sup>.

El objetivo del presente estudio fue determinar el coste evitado al prevenir PRM en pacientes hospitalizados

en el área de observación y preingreso en un SUH, que posteriormente ingresaron en alguna unidad clínica de un hospital universitario.

## Método

### Diseño y variables del estudio

Estudio observacional prospectivo de seis meses (julio-diciembre 2011) en un Hospital Universitario de 420 camas, con un SUH que atiende a 60.000 urgencias/año.

Se incluyó a la población mayor de 18 años de las áreas de observación-preingreso. Se excluyeron si eran dados de alta o trasladados antes de la validación del tratamiento por el equipo multidisciplinar (médico de urgencias, enfermera y farmacéutico). Este equipo diariamente revisó los motivos de ingreso y las incidencias del cambio de turno. Además, el farmacéutico validó y concilió la medicación de los pacientes y suministró información farmacoterapéutica al personal de enfermería y médicos.

Se analizaron los datos demográficos (edad y sexo) y el número de comorbilidades de los pacientes, clasificando la pluripatológica y fragilidad en función del Índice de Charlson<sup>17</sup>, además se determinaron los servicios clínicos responsables de cada paciente (médico de urgencias, especialista de guardia médico y quirúrgico) y el número de medicamentos domiciliarios y prescritos en el SUH.

Cuando se detectó un PRM o fue necesario realizar un intercambio terapéutico, el farmacéutico realizó una recomendación, o el equipo de SUH llegó a un consenso. Los tipos y causas de los PRM fueron clasificados siguiendo el método IASER<sup>18</sup>, y se asignó la gravedad del PRM según un consenso del equipo multidisciplinar y sujeto a una clasificación adaptada de *Overhage et al 1999*<sup>19</sup> (Tabla 1). Los medicamentos de estrecho margen terapéutico o de alto riesgo fueron establecidos en base al protocolo de «Medicamentos de Alto Riesgo» del hospital aprobada por la Comisión de Farmacia y Terapéutica en 2007, el cual está basado en las recomendaciones del Institute for Safe Medication Practices<sup>20</sup>. En base a esto, en el SUH se consideró «medicaciones de alto riesgo» fundamentalmente los anticoagulantes, antiarrítmicos, insulinas, antidiabéticos orales, citostáticos orales, inmunosupresores, opiáceos, o los sedantes intravenosos. Como ejemplos concretos destaca la asignación de gravedad seria a la prescripción diaria de metrotexate oral en vez de semanal, a la prescripción de bromuro de tiotropio por vía oral, o a la prescripción de dosis altas de diuréticos tiazídicos en pacientes hospitalizados por hiponatremia severa.

La asociación de la gravedad de los PRM y su impacto en el incremento potencial de la estancia hospitalaria<sup>21</sup> (Tabla 1), se utilizó para estimar el coste evitado al prevenir PRM en el SUH, considerando la duración real de la estancia de cada paciente según el proceso patológico

**Tabla 1.** Clasificación de la gravedad del problema relacionado con el medicamento asociado al porcentaje de riesgo de incrementar la estancia hospitalaria

Gravedad	Resultado potencial del PRM*	Riesgo de incremento de estancia (%)**
<b>Letal</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dosis de medicamentos de estrecho margen terapéutico o alto riesgo superior a 10 veces del valor normal</li> <li>Efectos adversos evitables, interacciones, en medicamentos de estrecho margen terapéutico o alto riesgo.</li> </ul>	60%
<b>Seria</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Vías de administración que puedan llevar a una toxicidad severa</li> <li>Dosis altas o bajas (diferencias de 4 veces en medicamentos de estrecho margen o alto riesgo y de 10 veces en el resto).</li> <li>Alergia documentada a un fármaco.</li> <li>Efectos adversos evitables o interacciones en medicamentos de margen normal.</li> </ul>	40%
<b>Significativa</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dosis alta 1,5-9 veces el valor normal, si medicamento de estrecho margen o alto riesgo o normal, respectivamente.</li> <li>Dosis demasiado baja para la condición del paciente.</li> <li>Duplicidades terapéuticas</li> <li>Intervalo posológico o vía de administración incompletas</li> <li>Omisión de un medicamento en la hoja farmacoterapéutica</li> </ul>	10%
<b>No significativa</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Medicamentos no incluidos en guía</li> <li>Prescripción ilegible, ambigua, o abreviatura no estandarizada</li> <li>Forma farmacéutica inapropiada para la condición del paciente.</li> </ul>	0%

\* Clasificación adaptada de: Overhage et al. *Am J Health-Systm Pharm.* 1999; 56: 2444-50.

\*\* Clasificación adaptada de: Bates DW et al. *JAMA.* 1995; 274: 29-34.

que motiva el ingreso hospitalario (días) y el coste por día de hospitalización en una unidad clínica (498 €) conforme al RD 160/2010<sup>22</sup>. Para ello, se evaluó el número de pacientes que ingresaron en una unidad clínica tras presentar un PRM en Urgencias que fue resuelto (recomendaciones farmacéuticas aceptadas). A través de la historia clínica y el informe de alta se determinó su duración de estancia real durante el estudio. A esta duración de ingreso hospitalario se aplicó el porcentaje potencial de riesgo de incrementar la estancia según la gravedad<sup>21</sup> del PRM evitado en SUH. El valor obtenido se multiplicó por el coste por día de estancia<sup>22</sup>, estimando así el coste potencialmente evitado para cada una de las estancias reales de cada paciente incluido en el estudio. La suma de todas ellas permitió aproximar el coste potencialmente evitado de resolver PRMs en el SUH.

### Análisis del estudio y aspectos éticos

Los datos fueron registrados en una base confidencial conforme a la Ley Orgánica de Protección de Datos<sup>23</sup>. Para el análisis de los datos se utilizó el programa SPSS 15.0, se realizaron estudios descriptivos (las variables cualitativas se presentaron como frecuencias –porcentajes y las cuantitativas se utilizó la media– la desviación estándar). También se realizó un análisis bivalente (ANOVA) para la comparación de variables cuantitativas de más

de dos grupos, para la de dos grupos (t Student) y para la comparación de variables cualitativas (Chi Cuadrado). Se consideró diferencia estadísticamente significativa si  $p < 0,05$ .

De acuerdo con el Comité de Investigación Clínica no se consideró el Consentimiento Informado de los pacientes, ya que la intervención fue consensuada con los profesionales prescriptores y ellos realizaron libremente el cambio o no de tratamiento. Por otro lado, la intervención siguió la práctica que realizan los farmacéuticos conforme a la Ley 16/2003 de Cohesión y Calidad del SNS<sup>24</sup>.

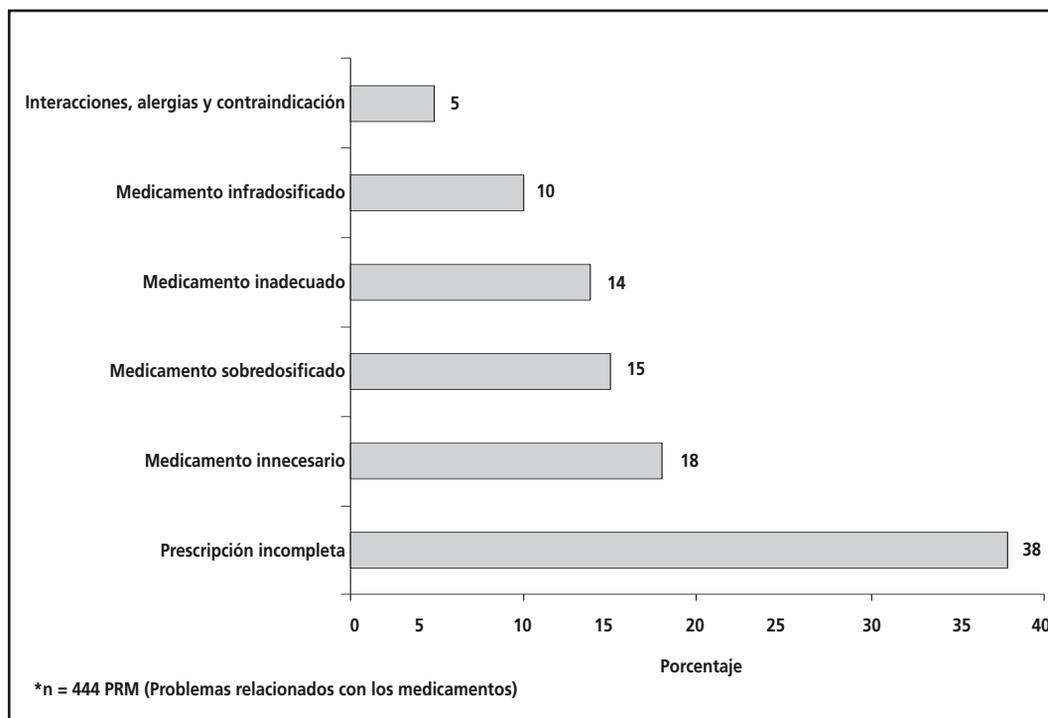
### Resultados

Durante el estudio fueron revisados 732 pacientes, de los cuales 238 (32,5%) requirieron alguna intervención farmacéutica. Más de la mitad (60%) fueron varones, la edad media fue de  $70,3 \pm 15,2$  años, y su número medio de comorbilidades fueron  $3,6 \pm 1,8$ . Concretamente, 83 pacientes presentaron un Índice de Charlson entre 0-3, 128 entre 4-9 y el resto una puntuación superior a 10. El número medio de medicamentos domiciliarios y prescritos en SUH fue de  $8,2 \pm 4,1$  y  $7,9 \pm 3,2$ , respectivamente. En el momento de la detección del PRM, 142 de los pacientes (60%) estaban a cargo de médicos de urgencias, 110 (46%) a cargo de especialistas médicos y el resto de quirúrgicos.

Se realizaron 656 intervenciones farmacéuticas, 212 intercambios terapéuticos y 444 PRM (133 relacionados con la indicación, 49 con la efectividad y 262 con la seguridad). Las causas de PRM más frecuentes fueron prescripción incompleta, medicamento innecesario y sobredosificado (Figura 1). El tipo de recomendación farmacéutica más frecuente fue el «completar la dosis o vía de administración» (176 casos, 40%) seguido de la «suspensión de tratamiento» (90 casos, 20%) (Tabla 2). Los grupos terapéuticos más implicados fueron los fármacos del aparato digestivo y metabolismo (134 PRM, 30%), la terapia cardiovascular (111 PRM, 25%), los del sistema nervioso central y respiratorio con 98 PRM (22%) y 58 PRM (13%), respectivamente. La gravedad de los PRM fue significativa en 266 casos (60%), menor o no significativa en 169 (38%), y seria en 9 (2%) (Tabla 3). Las

morbilidades potenciales asociadas a los PRM serios fueron hipoglucemias, alteraciones electrolíticas, convulsiones y mielosupresión. Estos resultados fueron homogéneos, no se encontraron diferencias significativas entre las características demográficas, comorbilidades, servicio responsable con los tipos, causas, y gravedad de los PRM ni con el tipo de recomendación farmacéutica y su grado de aceptación ( $p > 0,05$ ).

Las intervenciones para resolver los PRM fueron aceptadas en un 85,5% (380) de los casos, mientras que un 4,9% (22) fueron rechazadas y 9,6% (42) no fueron valorables. Todas las intervenciones realizadas no valorables o rechazadas presentaron una gravedad «significativa» (por ejemplo la omisión de tratamientos en pacientes que posteriormente, tras unas horas fueron dados de alta) o «no significativa» (por ejemplo las recomendaciones



**Figura 1.** Porcentaje de las causas de problemas relacionados con los medicamentos detectados en un Servicio de Urgencias, desde julio 2011 hasta diciembre 2011.

**Tabla 2.** Recomendaciones farmacéutica realizadas ante la detección de problemas relacionados con los medicamentos en el Servicio de Urgencias desde julio 2011 hasta diciembre 2011

Tipo de recomendación farmacéutica	Porcentaje (%) (n = 444 PRM)*
Iniciar tratamiento	12
Suspender tratamiento	20
Modificar pauta posológica	14
Cambio de medicamento	3
Cambio de la forma de administración	11
Completar dosis o frecuencia de administración	30
Completar vía de administración	10

PRM: problemas relacionados con los medicamentos

**Tabla 3.** Porcentaje de pacientes y problemas relacionados con los medicamentos (PRM) detectados en función de la gravedad\* julio 2011-diciembre 2011 en un Servicio de Urgencias

Gravedad*	% pacientes n = 238	% PRM n = 444
Letal	0	0
Seria	1,5	2
Significativa	56,5	60
No significativa	42	38

\*Clasificación adaptada de: Overhage et al. *Am J Health-Systm Pharm.* 1999; 56: 2444-50.

para la dosificación de inhibidores de la bomba de protones por vía oral en vez de intravenosa).

Se observó que 130 pacientes presentaron al menos un PRM significativo o serio que fue resuelto en el SUH antes de su ingreso en una unidad de hospitalización. La distribución real de días de hospitalización fue entre 1-4 días para el 20% de estos pacientes, entre 5-10 días para el 56%, entre 11-15 días para el 16% y más de 15 días para el 8% restante de pacientes. Para cada una de las estancias evaluadas se aplicó el porcentaje potencial de incremento de estancia evitado (Tabla 1) cuya multiplicación por el coste por día de estancia, permitió estimar un coste evitado de 63.495 € para el total de pacientes hospitalizados. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el coste evitado al relacionarlo con la edad, las comorbilidades, el tipo de PRM o la unidad de hospitalización ( $p > 0,05$ ). Sin embargo, si se encontraron con la gravedad, de manera que los PRM con gravedad seria presentaron un coste medio evitado mayor (2.191,9 €  $\pm$  521) que los de gravedad significativa (420,3 €  $\pm$  186) ( $p < 0,05$ ). También, se determinó que los fármacos del grupo de antineoplásicos (citostáticos orales) y del aparato digestivo-metabolismo (insulinas y antidiabéticos orales) presentaron un coste evitado medio asociado mayor (832,5 €  $\pm$  92,5 vs 452,6 €  $\pm$  56,5 con respecto al resto,  $p < 0,05$ ).

## Discusión

El impacto de la prevención de PRM se estimó en más de 60.000 € en el 18% de los pacientes revisados en el SUH, utilizando el coste estimado únicamente a través del riesgo de incrementar la estancia<sup>21</sup>. Otros estudios han empleado los costes directos asociados a la farmacoterapia, por ejemplo Lee et al. en 2002 estimaron un ahorro de costes de unos \$ 400.000 en un estudio de un año. En él, estimaron el coste evitado tras las recomendaciones farmacéuticas sobre 600 pacientes ingresados/ambulatorios en un hospital americano<sup>25</sup>. Lada y cols. en 2007 realizaron una estimación de costes evitados a través de más de 2.000 intervenciones farmacéuticas en un SUH (utilizando una probabilidad de daño validada por dos farmacéuticos y un médico) y calcularon un ahorro de más de un millón de dólares<sup>16</sup>. De manera similar, en el presente estudio también se realizó un consenso en la clasificación de la gravedad (Tabla 1) para unificar criterios en la valoración de la gravedad de los PRM (aspecto determinante para estimar el coste evitado). Sin embargo los resultados no son comparables ya que, valoran el coste de intervenciones relacionadas no sólo con la prevención de PRM, sino con el suministro de información y la dispensación, además el escenario de estos estudios es diferente puesto que la gestión de los sistemas sanitarios son diferentes.

La estimación de los costes en nuestro estudio, pudo ser más exacta si se hubiese contemplado la prevención

real de los resultados negativos asociados a la medicación o considerando la morbilidad asociada a los PRM evitados<sup>26</sup>. Una limitación también ha sido no realizar una validación del método exhaustiva determinando el porcentaje de concordancia de la clasificación de la gravedad entre los diferentes profesionales. Si bien, durante un mes dos farmacéuticos realizaron conjuntamente la revisión y durante los seis meses los más graves fueron consensuados por el equipo. Pero a pesar de esto, este estudio permite estimar una cuestión nunca antes planteada y abre un nuevo campo de análisis sobre el papel del farmacéutico en los equipos multidisciplinares de los SUH<sup>10-27</sup>.

El porcentaje de aceptación de las recomendaciones en el SUH ha sido elevada (85%), lo que ha permitido prevenir un importante número de PRM serios o significativos que se trasladarían a la unidad de hospitalización. Estudios de estimación de coste obtienen porcentajes elevados (95%) pero la mayoría son estudios americanos donde la figura del farmacéutico integrado en los equipos asistenciales es la práctica habitual<sup>16-27</sup>.

En un estudio que analiza los resultados negativos relacionados con la medicación que motiva la entrada en Urgencias y el ingreso de los pacientes destaca que los PRM de seguridad son la principal causa de hospitalización, sin embargo en nuestro caso esa diferencia no fue hallada. Pero si se reproduce que los antineoplásicos son uno de los grupos significativamente más implicados<sup>28</sup>.

El grupo de insulinas y antidiabéticos orales supusieron el grupo terapéutico más implicado en los PRM en el SUH, seguido de los fármacos relacionados con el aparato cardiovascular, lo cual se encuentra en concordancia con los más frecuentemente relacionados con acontecimientos adversos evitables causados por medicamentos<sup>6-9</sup>.

La comparación de los estudios es compleja ya que, la metodología varía de unos centros a otros, sin embargo en todos se manifiesta que los SUH son unidades de especial riesgo con el uso y la conciliación de la medicación, puesto que son la principal entrada de pacientes al hospital<sup>12</sup>. Por lo tanto, la integración del farmacéutico en los equipos de estas unidades, es fundamental para conseguir una la farmacoterapia coste-efectiva.

## Bibliografía

1. Kohn LT, Corrigan JM, Donaldson MS, editors. To err is human: building a safer health system. Committee on Health Care in America. Institute of Medicine. Washington, DC: National Academy Press. 1999.
2. Chin MH, Wang LC, Jin L, Mulliken R, Walter J, Hayley DC, et al. Appropriateness of medication selection for older persons in an urban academic emergency department. *Acad Emerg Med.* 1999;6:1232-42.
3. Otero López MJ, Bajo Bajo A, Maderuelo Fernández JA, Dominguez Gil-Hurlé A. Evitabilidad de los acontecimientos adversos inducidos por medicamentos detectados en un Servicio de Urgencias. *Rev Clin Esp.* 1999;199:796-05.
4. Estudio nacional sobre los Efectos Adversos ligados a la Hospitalización ENEAS 2005, Informe Febrero 2006. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2006.

5. Rollin J, Fairbanks D, Daniel P, et al. Clinical pharmacy services in an emergency department. *Am J Health-Syst Pharm.* 2004;61:934-7.
6. Leape LL, Brennan TA, Laird N, Lawthers AG, Localio AR, Barnes BA, et al. The nature of adverse events in hospitalized patients. Results of the Harvard Medical Practice Study. *N Engl J Med.* 1991;324:377-84.
7. Tomás S, Chanovas M, Roqueta F, Alcaraz J, Toranzo T. Grupo de Trabajo EVADUR-SEMES. EVADUR: eventos adversos ligados a la asistencia en los servicios de urgencias de hospitales españoles. *Emergencias.* 2010;22:415-28.
8. Zed PJ. Drug-related visits to the Emergency Department. *Journal of Pharmacy Practice.* 2005;18:1-7.
9. Leape LL, Bates DW, Cullen DJ, Cooper J, Demonaco HJ, Gallivan T, et al. System analysis of adverse drug events. *JAMA.* 1995;274:35-43.
10. Tomas-Vecina S, García Sánchez L, Pascual Arce B, Riera Paredes I. Programa de intervención farmacéutica en el servicio de Urgencias para mejorar la seguridad del paciente. *Emergencias.* 2010;22: 85-90.
11. Patanwala AE, Warholak TL, Sanders AB, Erstad BL. A prospective observational study of medication errors in a tertiary care emergency department. *Ann Emerg Med.* 2010; 55:522-6.
12. Zaragoza Fernández M, Calvo Fernández C, Saad Saad T, Moran Portero FJ, San Jose Pizarro S, Hernández Arenillas P. Evolución de la frecuentación en un servicio de urgencias hospitalario. *Emergencias.* 2009;21:339-45.
13. Cohen V, Jellinek SP, Hatch A, Motov S. Effect of clinical pharmacists on care in the emergency department: a systematic review. *Am J Health-Syst Pharm.* 2009;66:1353-61.
14. Abu-Ramaileh AM, Shane R, Churchill W, Steffenhagen A, Patka J, Rothschild JM. Evaluating and classifying pharmacists' quality interventions in the emergency department. *J Health Syst Pharm.* 2011;68:271-5.
15. Soler-Giner E, Izuel-Rami M, Villar-Fernández I, Real-Campaña JM, Carrera-Lasfuentes P, Rabanaque- Hernández MJ. Quality of home medication collection in the Emergency Department: reconciliation discrepancies. *Farm Hosp.* 2011;35:165-7.
16. Lada P, Delgado G. Documentation of pharmacists interventions in an emergency department and associated cost avoidance. *Am J Health-Syst Pharm.* 2007;64:63-68.
17. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, McKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chron Dis.* 1987;40:373-83.
18. Climentí Martí M, Jiménez Torres NV. Manual para la Atención Farmacéutica, 3ª Edición. Valencia: AFAHPE. Hospital Universitario Dr. Peset, 2005. ISBN: 6893347-3.
19. Overhage JM, Lukes A. Practical, reliable, comprehensive method for characterizing pharmacists clinical activities. *Am J Health-Syst Pharm.* 1999;56:2444-50.
20. Institute for Safe Medication Practices. ISMP's list of high alert medication. Huntingdon Valley (PA); ISMP 2003. Disponible en: <http://www.ismp.org/Tools/highalertmedications.pdf>
21. Bates DW, Cullen DJ, Laird N, Petersen LA, Small SD, Servi D, et al. Incidence of adverse drug events and potential adverse drug events. Implications for prevention. *JAMA.* 1995;274:29-34.
22. Real Decreto 160/2010, del 23 de septiembre de 2010, por el que se establecen las tarifas de los servicios sanitarios prestados en los centros dependientes del Servicio Galego de Saúde y en las fundaciones públicas sanitarias. Disponible en: <http://www.xunta.es/Doc/Dog2010.nsf/FichaContenido/2E44A?OpenDocument>
23. Real Decreto 170/2001 del 21 de diciembre por el que se aprueba el Reglamento de desarrollo de la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre de protección de datos de carácter personal. Disponible en: [http://www.boe.es/boe/consultas/bases\\_datos/doc.php?id=BOE-A-2008-979](http://www.boe.es/boe/consultas/bases_datos/doc.php?id=BOE-A-2008-979)
24. Ley 16/2003, de 28 de mayo, de cohesión y calidad del Sistema Nacional de Salud. Disponible en: [http://www.boe.es/boe/consultas/bases\\_datos/doc.php?id=BOE-A-2003-10715](http://www.boe.es/boe/consultas/bases_datos/doc.php?id=BOE-A-2003-10715)
25. Lee AJ, Boro MS, Knapp KK, Meier JL, Korman NE. Clinical and economic outcomes of pharmacist recommendations in a Veterans Affairs medical center. *Am J Health Syst Pharm.* 2002;59:2070-7.
26. Gómez MA, Villafaina A, Hernández J, Salgado RM, González MA, Rodríguez J, Martínez de la Concha M, Tarriño A, Gervasini G, Carrillo JA. Promoting appropriate drug use through the application of the Spanish drug-related problem classification system in the primary care setting. *Ann Pharmacother.* 2009;43:339-46.
27. Crepi-Monjo M, Ventayol-Bosch P, Pinteño-Blanco M, Vidal-Piugserver J, Puigurriquer-Ferrando J, Delgado Sánchez O, et al. Actividad farmacéutica en un Servicio de Urgencias. *Aten Farm.* 2006;8:335-45.
28. Pérez Menéndez-Conde C, Bermejo Vicedo T, Delgado Silveira E, Carretero Acame E. Resultados negativos asociados al uso de medicamentos que motivan ingreso hospitalario. *Farm Hosp.* 2011;35:236-43.

## REVISIÓN

# La notificación directa por los pacientes de reacciones adversas a medicamentos en España

M. Esther Salgueiro<sup>1</sup>, Francisco J. Jimeno<sup>1,2,3</sup>, Carmelo Aguirre<sup>4</sup>, Montserrat García<sup>4</sup>,  
Lucía Ordóñez<sup>1</sup> y Gloria Manso<sup>1,2\*</sup>

<sup>1</sup>Centro de Farmacovigilancia de Asturias, Departamento de Medicina, Área de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de Oviedo. <sup>2</sup>Instituto Universitario de Oncología del Principado de Asturias (IUOPA). <sup>3</sup>Consultorio Periférico de Navelgas, Tineo, Servicio de Salud del Principado de Asturias. <sup>4</sup>Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco, Hospital de Galdakao-Usansolo.

### Resumen

El Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de uso humano, integrado por los centros autonómicos de farmacovigilancia coordinados por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, se encarga del desarrollo en nuestro país del Programa de Notificación Espontánea de Sospechas de Reacciones Adversas a Medicamentos. Aunque hasta ahora se solicitaba la notificación únicamente a los profesionales sanitarios, el entendimiento actual del papel de los pacientes en la relación clínica y la experiencia obtenida ya en otros países de nuestro entorno, han puesto de manifiesto la conveniencia de desarrollar sistemas de participación activa de los pacientes en la notificación de sospechas de reacciones adversas a medicamentos. Así lo recoge además la nueva normativa europea en materia de Farmacovigilancia.

### Direct reporting by patients of adverse drug reactions in Spain

#### Abstract

The Spanish Pharmacovigilance System for Medicinal Products for Human Use, integrated by regional centers of pharmacovigilance coordinated by the Spanish Agency for Medicines and Health Products, is responsible for developing the Program of Spontaneous Reporting of Suspected Adverse Drug Reactions in our country. Although, until now, reports were only requesting to health professionals, the current understanding of the role of patients in the clinical setting and the experience gained in other countries of our environment, have demonstrated the convenience of developing active participation systems to patients in the reporting of suspected adverse drug reactions. In addition, this is taking into account in the new European legislation on pharmacovigilance.

#### PALABRAS CLAVE

Pacientes; Notificación espontánea; Reacciones adversas a medicamentos

#### KEYWORDS

Patients; Spontaneous reporting; Adverse drug reactions

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: gmanso@uniovi.es (Gloria Manso).

## La Medicina y los enfermos

Hasta la segunda mitad del siglo XX, se consideró que el enfermo se encontraba en una situación de incapacidad que afectaba a su participación en el proceso de curación y que hacía imprescindible la intervención del médico. Los enfermos, lastrados e impedidos por su enfermedad, eran entendidos como sujetos pasivos necesitados de atención. Esta distribución de papeles definió en el pasado un modelo de relación médico-paciente paternalista<sup>1</sup>. Si bien el papel protagonista de los individuos podía entreverse en algunos de los preceptos de las teorías médicas que se han sucedido, el reconocimiento efectivo de los deseos o la participación de esos individuos, era escaso o nulo. Incluso el término más moderno de pacientes, denota pasividad y falta de protagonismo<sup>2</sup>.

El ejercicio de la medicina ha estado siempre presidido por principios éticos. Uno de ellos es el principio hipocrático *primum non nocere* que establece la evitación del daño innecesario y cuyo equivalente en la bioética actual es el principio de no maleficencia. Éste, junto con los de equidad o justicia, beneficencia y autonomía constituyen hoy los principios básicos de la ética médica<sup>3</sup>. El principio de autonomía es el de más reciente formulación y se refiere a la libertad que asiste a los pacientes a decidir sobre su propia enfermedad<sup>4</sup>. El fundamento del buen trato a las personas, y en particular a las personas enfermas, está anclado en profundas raíces filosóficas. Las formulaciones clásicas se encuentran en el imperativo categórico que estableciera Kant hace dos siglos: «trata a los seres humanos como un fin en sí mismos y no como un medio». El principio de autonomía recoge el derecho de los individuos a participar activamente en las decisiones que atañen a su salud, y en consecuencia a ser informados convenientemente para poder llevar a cabo esta actividad. Asociado a este principio se encuentra el concepto de respeto a la autonomía, esto es, el derecho a ser respetado como agente autónomo, lo que implica asumir el derecho de los pacientes a tener opiniones propias, a elegir y a realizar acciones basadas tanto en sus valores como en sus creencias personales. Implica no solo la obligación de no intervenir en los asuntos de otras personas, sino también la de asegurar las condiciones necesarias para que su elección sea autónoma.

La progresiva toma de conciencia de los derechos que asisten a los individuos y el mutuo respeto que esto conlleva ha aumentado la importancia del principio de autonomía y ha permitido alcanzar un equilibrio entre el principio paternalista de beneficencia y este nuevo principio que recoge el protagonismo de los pacientes<sup>5</sup>. De este modo se han ido desarrollando nuevos modelos de relación médico-paciente, o mejor, relación clínica, como el compartido y el informado, que se ajustan más a la ética y las circunstancias actuales y que son los requeridos por la sociedad en estos momentos<sup>6,7</sup>. El primer

apoyo normativo a este cambio de mentalidad se produjo en 1973 con la publicación de la Carta de los Derechos del Paciente por la Asociación Americana de Hospitales<sup>8</sup>. Posteriormente, en España se publicó la Ley de la Autonomía del Paciente<sup>9</sup>. Ambos documentos recogen el derecho de los pacientes a recibir una completa información sobre su situación clínica y a elegir libremente entre las opciones terapéuticas posibles.

## Los pacientes y la seguridad de los medicamentos

El término paciente (del latín *patiens, -entis*) tiene diversas acepciones. Significa el que padece o el que sufre, aunque también es paciente el que espera, el que usa de la paciencia; en este sentido se describiría la situación actual de las personas que esperan ser atendidas por el sistema sanitario no solo de una dolencia o de una enfermedad sino para cualquier intervención de índole preventiva. Se habla pues de pacientes enfermos reconociendo de manera implícita que no todos los pacientes están enfermos. También se habla con un sentido muy general de usuarios de la sanidad. Por tanto, desde el término único de enfermo se ha pasado a otros términos como pacientes o usuarios, incluso en algunos ámbitos, clientes, que recogen matices no solo del estado de las personas sino también de su relación con el médico y con el sistema sanitario<sup>10,11</sup>. Aceptamos y utilizaremos en este artículo, la acepción amplia del término pacientes.

Aunque las mejoras aportadas por algunos avances médicos en el último siglo son indiscutibles, las voces que nos advierten de la excesiva medicalización de nuestra sociedad y de sus implicaciones sociales y económicas, van en aumento. Ya en 1976 Illich<sup>12</sup> advirtió de las graves consecuencias de la iatrogenesis clínica, entendida como el daño a los pacientes por tratamientos inseguros, tóxicos o inefectivos y iatrogenesis social, definida como los daños infligidos a la sociedad por la excesiva medicalización. La interpretación de Illich desde luego debe hacernos reflexionar, especialmente a la vista de la situación tres décadas después. En el metaanálisis de estudios prospectivos publicado por Lazarou et al<sup>13</sup> en 1998 se estimó una incidencia global de efectos adversos graves asociados a medicamentos en pacientes hospitalizados del 6,7%. Un año después, la publicación del informe sobre errores médicos<sup>14</sup> del Instituto de Medicina de Estados Unidos suscitó un gran interés y desencadenó nuevas iniciativas en relación con la seguridad clínica de los pacientes. En 2002, la Organización Mundial de la Salud aprobó la resolución WHA55.18<sup>15</sup>, que insta a los estados miembros a prestar la mayor atención posible al problema de la seguridad del paciente y en 2005 el Consejo Europeo en la Declaración de Varsovia<sup>16</sup> sobre la seguridad de los pacientes aconseja desarrollar programas específicos en esta área e implicar a los ciudadanos en el proceso. La seguridad clínica de los

pacientes abarca aspectos tan variados como la prevención de infecciones, la identificación de sujetos y materiales y la detección y prevención de los errores de medicación, asociados o no a la presentación de efectos adversos.

De acuerdo con la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos<sup>17</sup>, la Farmacovigilancia «es la actividad de salud pública que tiene por objetivo la identificación, cuantificación, evaluación y prevención de los riesgos del uso de los medicamentos una vez comercializados, permitiendo así el seguimiento de los posibles efectos adversos de los medicamentos». Gran parte de la información sobre seguridad de la que se alimenta la farmacovigilancia en España procede de la notificación espontánea de sospechas de reacciones adversas procedentes de profesionales sanitarios<sup>18</sup>. Sin embargo, las circunstancias en las que se desarrolla actualmente la relación clínica y, sobre todo, la asunción voluntaria por parte de los pacientes de un papel activo en la curación de sus enfermedades, nos permiten considerar la posibilidad de recoger información directa de pacientes sobre sospechas de reacciones adversas asociadas a medicamentos<sup>19,20</sup>. Esta iniciativa se está ya desarrollando en algunos países de nuestro entorno y, además, la nueva directiva europea en materia de farmacovigilancia<sup>21</sup> recoge la necesidad de que los estados miembros desarrollen programas de farmacovigilancia que permitan la notificación espontánea de reacciones adversas a medicamentos procedentes de los pacientes (tabla 1).

## Situación actual de la Farmacovigilancia en España

La identificación de nueva información sobre la seguridad de los medicamentos y la cuantificación y valoración del riesgo asociado a su utilización, son objetivos primordiales de la farmacovigilancia<sup>22</sup>. Es bien sabido que el conocimiento sobre la seguridad de los medicamentos es limitado en el momento de la autorización de comercialización, lo que

plantea la necesidad de establecer programas específicos de seguimiento de la seguridad de los medicamentos en las condiciones asociadas a la práctica clínica y a la exposición de un amplio número de pacientes<sup>23</sup>.

En 1984 se comenzó a desarrollar en España una estructura coordinada de Centros Autonómicos de Farmacovigilancia conocida hoy como Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de uso humano (SEFV-H)<sup>24</sup>. Actualmente el SEFV-H está integrado por 17 Centros Autonómicos de Farmacovigilancia, uno por cada Comunidad Autónoma, más 1 Centro Coordinador, ubicado en la División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)<sup>25</sup>. El método fundamental a través del cual el SEFV-H lleva a cabo sus funciones es el «Programa de Notificación Espontánea de Sospechas de Reacciones Adversas a Medicamentos, por profesionales sanitarios», comúnmente conocido como «Tarjeta Amarilla»<sup>26</sup>. Actualmente este programa está implantado en 78 países, y las notificaciones de diferentes orígenes se integran dentro de un Programa Global de la Organización Mundial de la Salud (OMS), cuyo Centro Coordinador está ubicado en Uppsala (Suecia)<sup>27</sup>. La tabla 2 recoge las reacciones adversas detectadas en el SEFV-H que han generado medidas reguladoras en el periodo 2000-2008<sup>28</sup>.

En España las notificaciones de reacciones adversas a medicamentos procedentes de profesionales sanitarios se registran en una base de datos nacional denominada FEDRA (Farmacovigilancia Española Datos de Reacciones Adversas), que integra notificaciones procedentes de profesionales sanitarios, industria farmacéutica, referencias bibliográficas y estudios específicos. La notificación espontánea procedente de profesionales sanitarios es la principal fuente de información de que se alimenta esta base de datos. Sin embargo, la notificación espontánea procedente de profesionales sanitarios tiene algunos inconvenientes conocidos, siendo quizás el principal de ellos, la infranotificación<sup>29-32</sup>, que se estima en torno al

**Tabla 1.** Apartados de la Directiva 2010/84/UE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 15 de diciembre de 2010, que establece la necesidad de desarrollar sistemas de notificación directa por los pacientes de las sospechas de reacciones adversas a medicamentos

Preámbulo	«(21) Las normas de la Unión sobre farmacovigilancia deben seguir basándose en el papel fundamental de control de la seguridad de los medicamentos que ejercen los profesionales sanitarios, y deben tener en cuenta que los pacientes también están bien situados para notificar las sospechas de reacciones adversas a los medicamentos. Así pues, conviene facilitar tanto a los profesionales sanitarios como a los pacientes la notificación de sospechas de reacciones adversas a los medicamentos, y poner a su disposición los métodos a tal efecto.»
Título IX, Capítulo 1, Artículo 102	«Los Estados miembros: a) Tomarán todas las medidas pertinentes para animar a pacientes, médicos, farmacéuticos y demás profesionales sanitarios a notificar a la autoridad nacional competente las sospechas de reacciones adversas; para ello, las organizaciones de consumidores, pacientes y profesionales de la salud podrán participar según proceda; b) Facilitarán la notificación por parte del paciente proponiendo formatos de notificación alternativos, además de los formatos en línea»

**Tabla 2.** Reacciones adversas detectadas por el SEFV-H que han generado medidas reguladoras en el período 2000-2008 (Tomado de Aguirre et al<sup>28</sup>)

Medicamento	Reacción adversa	Medida reguladora
Prepidil gel® (prostaglandina E2)	Coagulación intravascular diseminada	Modificación ficha técnica
Remicade® (infliximab)	Infección tuberculosa	Modificación ficha técnica (Advertencias)
Lipobay®, Liposterol®, Vaslip®, Zenas Micro® (cerivastatina)	Rabdomiolisis	Retirada
Sevrium® (tetrabamato)	Hepatotoxicidad y toxicidad cutánea	Retirada
Dutonin® Rulivan® (nefazodona)	Hepatotoxicidad	Retirada
Ethylol® (amifostina)	Reacciones dermatológicas	Modificación ficha técnica
Exolise®, extracto etanólico de camelia sinensis (té verde)	Hepatoxicidad	Retirada
Enema Casen®, Fosfovac®, Fosfosoda®, Foslainco® (laxantes con alto contenido en fosfatos)	Hiperfosfatemia	Modificación ficha técnica
Inzitan®, Neurodavor plus® (corticosteroides con vitaminas del grupo B para administración parenteral)	Necrosis avascular de cabeza de fémur	Modificación de las condiciones de autorización
Agreal® (veraliprida)	Reacciones psiquiátricas y neurológicas	Retirada
Mio-relax®, Relaxibys® (carisoprodol)	Abuso y dependencia	Modificación ficha técnica
Protelos®, Osseor® (anelato de estroncio)	Hipersensibilidad (síndrome DRESS)	Modificación ficha técnica
Acomplia® (rimonabant)	Reacciones psiquiátricas	Retirada

90%, es decir, que de cada 10 reacciones adversas a medicamentos ocurridas, 9 quedarían sin notificar; aunque esta baja tasa de notificación parece ser selectiva y afecta menos a las reacciones adversas graves<sup>30</sup> y a las asociadas a los medicamentos de reciente comercialización<sup>31,32</sup>.

Aunque hasta ahora en España la notificación de reacciones adversas se solicitaba únicamente a los profesionales sanitarios, hace ya algunos años se inició en el ámbito médico-científico internacional un debate sobre la posibilidad de que fueran los propios pacientes los que informaran sobre las reacciones adversas que habían sufrido o sufrían como consecuencia de la utilización terapéutica de medicamentos<sup>33,34</sup>. Los primeros estudios en este campo mostraron un alto grado de concordancia entre lo notificado por los pacientes como reacciones adversas asociadas a algunos antibióticos y la valoración de un panel de expertos<sup>35</sup>, así como la utilidad de las notificaciones de pacientes a través de un servicio telefónico para recoger nueva información sobre medicamentos de reciente comercialización<sup>36</sup>, lo que en farmacovigilancia se conoce como generación de señales.

## La notificación directa por los pacientes de las reacciones adversas a medicamentos

### La experiencia en otros países

Desde que en los años 60 se iniciara el Programa Global de la OMS de notificación espontánea por pro-

fesionales sanitarios, se han puesto también en marcha ocasionalmente en algunos países sistemas indirectos de notificación de reacciones adversas por pacientes. En estos sistemas indirectos las notificaciones son recogidas por organizaciones de consumidores o por profesionales sanitarios, en cuyo caso son revisadas y filtradas antes de su transferencia, y secundariamente se envían a las agencias reguladoras de medicamentos. Estos modelos de notificación son claramente diferentes de lo que se entiende por notificación directa por los pacientes. En el modelo de notificación directa por los pacientes, éstos informan utilizando formularios muy similares, si no idénticos, a los utilizados por los profesionales sanitarios y las notificaciones se envían directamente a los centros de farmacovigilancia o agencias reguladoras, que actúan con ellas de un modo similar a cómo lo hacen con las procedentes de profesionales sanitarios.

La notificación directa por los pacientes de reacciones adversas a medicamentos se ha puesto ya en marcha en algunos países, utilizando diferentes modos de notificación<sup>37-44</sup>. El formato de envío y recepción de notificaciones más común es a través de una página web, que además es el método más práctico para automatizar posteriormente la información recibida. Sin embargo, dependiendo de las características de cada país, se aceptan también otros sistemas de notificación como el envío por correo postal de un formulario en papel, que se descarga desde una página web, o la notificación a través de una línea de teléfono gratuita. En la tabla 3 se ha resumido la situación

**Tabla 3.** Situación internacional actual de la notificación directa por los pacientes de reacciones adversas a medicamentos

País	Año de inicio	Modo de notificación	Aportación cuantitativa	Referencia
Estados Unidos	1993	Página web, correo postal, teléfono	Solo el 9 % de las notificaciones recibidas proceden de médicos, farmacéuticos o consumidores; el 91% restante procede de la industria farmacéutica	38, 39, 41
Canadá	2003	Página web, correo postal, teléfono, fax	En 2008, la notificación por los pacientes suponía ya el 30 % del programa de farmacovigilancia canadiense	38, 39, 41
Países Bajos	2003	Página web	El 20% de las notificaciones de reacciones adversas que se recibieron entre 2004 y 2007 procedían de pacientes	37-42
Dinamarca	2003	Página web, correo postal, teléfono, fax	En 2007, las notificaciones de pacientes eran ya el 17% del total de notificaciones recibidas	38-41, 43
Italia	2004	Correo postal, teléfono	—	39, 41
Suecia	2006	Página web	—	38, 39, 41
Reino Unido	2007	Página web, correo postal, teléfono	El 19,8 % de las notificaciones recibidos entre 2005 y 2007 procedían de pacientes	38-41, 44
Noruega	2010	Página web	—	39, 41

internacional actual de la notificación directa por los pacientes de las reacciones adversas a medicamentos.

Recientemente se han publicado los resultados obtenidos en los primeros años de implantación de este método en los Países Bajos, Dinamarca y Reino Unido. Las principales diferencias entre las notificaciones procedentes de pacientes y las procedentes de profesionales sanitarios se recogen en la tabla 4.

Medawar y Herxheimer estudiaron las informaciones de pacientes sobre reacciones adversas asociadas a paroxetina<sup>45</sup> y posteriormente las compararon con las procedentes de profesionales sanitarios<sup>46</sup>. De acuerdo con estos autores, las informaciones de los pacientes «son más ricas en sus descripciones de conductas y sentimientos que las que proceden de profesionales sanitarios y a menudo explican mejor la naturaleza, significado y consecuencias de las reacciones adversas a medicamentos». Diferencias en las notificaciones asociadas a antidepresivos procedentes de pacientes y profesionales sanitarios han

sido también observadas por otros autores<sup>47</sup>. Posteriormente, Golomb et al<sup>48</sup> evaluaron las opiniones de los pacientes sobre cómo los médicos respondían cuando sus pacientes presentaban posibles reacciones adversas a medicamentos. Los pacientes informaban de que ellos, y no sus médicos, usualmente iniciaban la discusión sobre la posible relación entre el fármaco y los síntomas. Los médicos tendían más a negar que a afirmar la posibilidad de relación, incluso cuando se refería a síntomas bien conocidos asociados a la exposición a un medicamento.

Los resultados iniciales obtenidos con la notificación directa por los pacientes demuestran su capacidad para notificar las reacciones adversas de que son objeto ellos o sus familiares más próximos y muestran ciertas diferencias con los profesionales sanitarios en la valoración de esas reacciones adversas y también en el tipo de reacciones adversas notificadas, estableciendo la conveniencia de aceptar e integrar este tipo de notificaciones en los sistemas de farmacovigilancia actualmente en curso.

**Tabla 4.** Resultados publicados de notificación directa por los pacientes de reacciones adversas a medicamentos

País	Período de estudio	Notificaciones (n)	Diferencias al compararlas con las de profesionales sanitarios	Referencia
Países Bajos	2004-2007	2522	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Más reacciones adversas que comprometen la vida del paciente o causan discapacidad</li> <li>– Mas reacciones adversas «no recuperadas»</li> </ul>	42
Dinamarca	2004-2006	695	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Más reacciones adversas que afectan al sistema nervioso central, psiquiátricas y del aparato reproductor</li> <li>– Menos trastornos hematológicos y hepatobiliares</li> </ul>	43
Reino Unido	2005-2007	5173	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Más reacciones adversas por notificación</li> <li>– Más fármacos sospechosos por notificación</li> <li>– Menos reacciones adversas causantes de hospitalización, que comprometan la vida del paciente o causen muerte</li> </ul>	44

Además, aunque todos entendemos que obtener información sobre asociaciones entre fármacos y reacciones adversas previamente desconocidas es un objetivo prioritario de la farmacovigilancia, no debemos olvidar que conocer y evaluar convenientemente el impacto que esas reacciones adversas tienen en las vidas de las personas es un objetivo no menos importante, que en último término debería ser determinante de las posibles medidas reguladoras a desarrollar.

Algunas observaciones recientes<sup>49,50</sup> han informado de un aumento de la notificación por pacientes tras la emisión de programas de televisión sobre algunos tratamientos farmacológicos, como las estatinas, lo que demuestra el deseo de colaborar de algunos pacientes. La gravedad de la reacción adversa y la necesidad de compartir experiencias fueron las principales razones para notificar que tenían los pacientes, de acuerdo con un estudio publicado recientemente<sup>51</sup>.

### Su desarrollo en España

La Organización de Consumidores y Usuarios inició en 2010 un proyecto financiado por la AEMPS para la recogida a través de una página web<sup>52</sup> de problemas relacionados con medicamentos. En 2011 el Centro de Farmacovigilancia de Andalucía ha iniciado ya la recepción de notificaciones directas por pacientes de sospechas de reacciones adversas a medicamentos y es previsible que en los próximos meses se desarrollen iniciativas similares en centros de farmacovigilancia de otras Comunidades Autónomas.

El formato de notificación que se solicitará preferentemente será la notificación a través de una página web, ya sea la propia de cada uno de los centros de farmacovigilancia implicados<sup>53</sup> o la página web de la AEMPS<sup>54</sup>. Simultáneamente se habilitarán líneas de teléfono para la notificación de pacientes, y muy previsiblemente dadas las características de la utilización de internet en España<sup>55</sup>, muy alta en jóvenes, pero baja en población de más de 65 años, se aceptarán también notificaciones por correo postal y fax. El formulario de notificación que se dispondrá para los pacientes recogerá la misma información que la que se solicita para los profesionales sanitarios, aunque se revisará su texto para evitar el lenguaje técnico y se incluirá un campo de texto libre en el que los pacientes pueden incluir comentarios, observaciones, o simplemente describir libremente la reacción adversa asociada a medicamentos que deseen notificar. Las notificaciones directas de pacientes se tratarán en los centros de farmacovigilancia siguiendo procedimientos de trabajo similares a los utilizados con los procedentes de profesionales sanitarios. Es nuestra intención realizar estudios comparativos entre las notificaciones de pacientes y profesionales sanitarios, para conocer las características de estas notificaciones en nuestro entorno y, en último término, para validar el método.

La farmacovigilancia en España ha alcanzado un importante grado de desarrollo y dispone de una estructura

de trabajo coordinado bien establecida. Creemos que la incorporación de las notificaciones de pacientes en este sistema no debería quedar simplemente en un método recolector adicional o una medida más para dar una imagen de apertura, que seguramente son objetivos de cierto interés. La notificación directa por los pacientes de reacciones adversas a medicamentos debería sobre todo servir para posibilitar la participación activa de los pacientes y para acercar la farmacovigilancia a la realidad a la que se enfrenta la población en el uso de los medicamentos.

### Bibliografía

1. Lázaro J, Gracia D. La relación médico-paciente a través de la historia. *An Sist Sanit Navar*. 2006;29:7-17
2. Laín P. *El médico y el enfermo*. 2ª ed. Madrid: Triacastela, 2003.
3. The Belmont Report. Ethical Principles and Guidelines for the Protection of Human Subjects of Research. The National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research. April 18, 1979. [Consultado 25 Octubre 2011]. Disponible en: [http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/04/briefing/4028B1\\_06\\_Belmont%20report.pdf](http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/04/briefing/4028B1_06_Belmont%20report.pdf)
4. Beauchamp TL, Childress JF. *Principios de ética biomédica*. Masson ed. 2002
5. Jovell AJ, Navarro Rubio MD, Fernández Maldonado L, Blancafort S. Nuevo rol del paciente en el sistema sanitario. *Aten Primaria*. 2006;38:234-7.
6. Charles C, Whelan T, Gafni A. What do we mean by partnership in making decisions about treatment? *BMJ*. 1999;319:780-2.
7. Meneu R. Participación de los pacientes en las decisiones sobre su asistencia sanitaria. *Rev Calidad Asistencial*. 2005;20:337-42.
8. American Hospital Association. A patient's bill of rights. 1973. [Consultado 25 Octubre 2011]. Disponible en: [http://www.patienttalk.info/AHA-Patient\\_Bill\\_of\\_Rights.htm](http://www.patienttalk.info/AHA-Patient_Bill_of_Rights.htm)
9. Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica y reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica.
10. Herxheimer A. The role of consumers. *Therapie*. 2001;56:285-6.
11. Nebot Adell C, Baqués Cavallé T, Crespo García A, Valverde Caballero I, Canela-Soler J. La opinión de los usuarios como oportunidad de mejora en atención primaria. *Aten Primaria*. 2005;35:290-4.
12. Illich I. *Medical Nemesis*. 1976. Random House Inc. Pantheon Books
13. Lazarou J, Pomeranz BH. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients. *JAMA*. 1998;279:1200-5.
14. Committee on Quality of Health Care in America, Institute of Medicine. *To err is human: Building a Safer Health System*. Kohn LT, Corrigan JM, Donaldson MS (eds). National Academy Press. Washington D.C. 2000
15. Organización Mundial de la Salud. Resolución WHA55.18. Ginebra: Organización Mundial de la Salud. 2002. [Consultado 25 Octubre 2011]. Disponible en: [http://apps.who.int/gb/ebwaha/pdf\\_files/WHA57/A57\\_18-sp.pdf](http://apps.who.int/gb/ebwaha/pdf_files/WHA57/A57_18-sp.pdf)
16. Consejo de Europa. *La Seguridad del paciente: Un Reto Europeo*. Varsovia, 13-15 Abril 2005. [Consultado 25 Octubre 2011]. Disponible en: [http://www.coe.int/t/dcr/summit/20050517\\_decl\\_varsovie\\_en.asp](http://www.coe.int/t/dcr/summit/20050517_decl_varsovie_en.asp)
17. Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios
18. Salgueiro ME, Gil MA, Jimeno FJ, Pérez B, Sainz M, Esteban C. La farmacovigilancia y los profesionales sanitarios. En: *Los primeros 25 años del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de uso humano*. Manso G, Hidalgo A, Carvajal A, de Abajo FJ (ed.). Universidad de Oviedo. 2010; pp 93-120. [Consultado 25 Octubre 2011]. Disponible en: [www.unioviado.es/farmacovigilancia/documentos/libro25aniversario/Capitulos/Capitulo\\_07.pdf](http://www.unioviado.es/farmacovigilancia/documentos/libro25aniversario/Capitulos/Capitulo_07.pdf)

19. Herxheimer A. Helping patients take responsibility for their own health. *Ann Int Med* 2001; 135:51-2.
20. Basch E. The missing voice of patients in drug-safety reporting. *N Engl J Med*. 2010;362:865-9.
21. Directiva 2010/84/UE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 15 de diciembre de 2010.
22. Härmark L, van Groothest AC. Pharmacovigilance: methods, recent developments and future perspectives. *Eur J Clin Pharmacol*. 2008;64:743-52.
23. Carvajal A, Prieto JR, Sánchez A, García Ortiz A. Farmacovigilancia. En: *Farmacoepidemiología*. Carvajal A (ed). Universidad de Valladolid. 1993; pp 49-60.
24. Madurga M, Lázaro E, Martín-Serrano G, Quiroga MC. El Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de uso humano: su historia en cifras. En: *Los primeros 25 años del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de uso humano*. Manso G, Hidalgo A, Carvajal A, de Abajo FJ (ed.). Universidad de Oviedo. 2010; pp 31-46. [Consultado 25 Octubre 2011]. Disponible en: [http://www.unioviado.es/farmacovigilancia/documentos/libro25aniversario/Capitulos/Capitulo\\_03.pdf](http://www.unioviado.es/farmacovigilancia/documentos/libro25aniversario/Capitulos/Capitulo_03.pdf)
25. Real Decreto 1344/2007, de 11 de octubre, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano.
26. Capellà D, Laporte JR. La notificación espontánea de reacciones adversas a medicamentos. En: *Principios de epidemiología del medicamento*. Laporte JR, Tognoni G (ed.). Masson-Salvat; 1993. pp 147-70. [Consultado 25 Octubre 2011]. Disponible en: <http://www.icf.uab.es/ca/pdf/publicacions/pem/cap8.pdf>
27. Edwards IR, Birriel C. WHO Programme. Global Monitoring. En: *Pharmacovigilance (second edition)* Mann R, Andrews E (ed.) Wiley & Sons, Ltd. 2007; pp 149-50.
28. Aguirre C, Tres JC, García M, Navarro C, Gomar MJ. Los Centros Autonómicos de Farmacovigilancia y el Comité Técnico del Sistema español de Farmacovigilancia de medicamentos de uso humano. En: *Los primeros 25 años del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de uso humano*. Manso G, Hidalgo A, Carvajal A, de Abajo FJ (ed.). Universidad de Oviedo. 2010; pp 121-30. [Consultado 25 Octubre 2011]. Disponible en: [http://www.unioviado.es/farmacovigilancia/documentos/libro25aniversario/Capitulos/Capitulo\\_08.pdf](http://www.unioviado.es/farmacovigilancia/documentos/libro25aniversario/Capitulos/Capitulo_08.pdf)
29. Moride Y, Haramburu F, Requejo AA, Bégaud B. Under-reporting of adverse drug reactions in general practice. *Br J Clin Pharmacol*. 1997;43:177-81.
30. Alvarez-Requejo A, Carvajal A, Bégaud B, Moride Y, Vega T, Arias LH. Under-reporting of adverse drug reactions. Estimated based on a spontaneous reporting scheme and sentinel system. *Eur J Clin Pharmacol*. 1998;54:483-8.
31. Martin RM, Kapoor V, Wilton LV, Mann RD. Underreporting of suspected adverse reactions to newly marketed («black triangle») drugs in general practice: observational study. *BMJ*. 1998;317:119-20.
32. Hazell L, Shakir SA. Under-reporting of adverse drug reactions: a systematic review. *Drug Saf*. 2006;29:385-96.
33. Edwards IR. Spontaneous reporting – of what? Clinical concerns about drugs. *Br J Clin Pharmacol*. 1999;48:138-41.
34. Herxheimer A, McPherson A, Miller R, Shepperd S, Yaphe J, Ziebland S. Database of patient's experiences (DIPEX): a multimedia approach to sharing experiences and information. *Lancet*. 2000;355:1540-3.
35. Mitchell AS, Henry DA, Sanson-Fisher R, O'Connell DL. Patients as a direct source of information on adverse drug reactions. *Br Med J*. 1988;297:891-2.
36. Egberts TCG, Smulders M, de Koning FHP, Meyboom RHB, Leufkens HGM. Can adverse drug reactions be detected earlier? A comparison of reports by patients and professionals. *Br Med J*. 1996;313:530-1.
37. van Groothest K, de Graaf L, de Jong-van den Berg L T W. Consumer Adverse Drug Reaction Reporting A new Step in Pharmacovigilance?. *Drug Saf*. 2003;26:211-7.
38. Blenkinsopp A, Wilkie P, Wang M, Routledge P A. Patient reporting of suspected adverse drug reactions: a review of published literature and international experiencia. *Br J Clin Pharmacol*. 2006;63:148-56.
39. Herxheimer A, Crombag R, Alves TL. Direct patient reporting of adverse drug reactions. *Health Action International*. 2010. [Consultado 25 Octubre 2011]. Disponible en: [http://www.haiweb.org/10052010/10\\_May\\_2010\\_Report\\_Direct\\_Patient\\_Reporting\\_of\\_ADRs.pdf](http://www.haiweb.org/10052010/10_May_2010_Report_Direct_Patient_Reporting_of_ADRs.pdf)
40. van Groothest K, de Jong-van den Berg L T W. Patient's role in reporting adverse drug reactions. *Expert Opin Drug Saf*. 2004;4:363-8.
41. Avery AJ, Anderson C, Bond CM, Fortnum H, Gifford A, Hannaford PC, Hazell L, Krska J, Lee AJ, McLernon DJ, Murphy E, Shakir S, Watson MC. Evaluation of patient reporting of adverse drug reactions to the UK 'Yellow Card Scheme': literature review, descriptive and qualitative analyses, and questionnaire surveys. *Health Technol Assess*. 2011;15:1-234.
42. De Langen J, van Hunsel F, Passier A, de Jong-van den Berg L, van Groothest K. Adverse Drug Reaction Reporting by Patients in the Netherlands Three Years of Experience. *Drug Saf*. 2008;31:515-24.
43. Aagaard L, Hougaard Nielsen L, Holme Hansen E. Consumer Reporting of Adverse Drug Reactions, A Retrospective Analysis of the Danish Adverse Drug Reaction Database from 2004 to 2006. *Drug Saf*. 2009;32:1067-74.
44. McLernon DJ, Bond CM, Hannaford PC, Watson MC, Lee AJ, Hazell L, Avery A. Adverse drug reaction reporting in the UK. A retrospective observational comparison of yellow card reports submitted by patients and healthcare professionals. *Drug Saf*. 2010;33:775-88.
45. Medawar C, Herxheimer A. Paroxetine, panorama and user reporting of ADRs: consumer intelligence matters in clinical practice and post-marketing drug surveillance. *Int J Risk Saf Med*. 2002;15:161-9.
46. Medawar C, Herxheimer A. A comparison of adverse drug reaction reports from professionals and users, relating to risk of dependence and suicidal behaviour with paroxetine. *Int J Risk Saf Med*. 2003/2004;16:5-19.
47. Golomb B A, Mc Graw J J, Evans M A, Dismadale J E. Physician Response to Patient Reports of Adverse Drug Effects, Implications For Patient-Targeted Adverse Effect Surveillance. *Drug Saf*. 2007;30:669-75.
48. van Geffen E C G, Van der Wal S W, van Hulst R, de Groot M C H, Egberts A C G, Heerdink E R. Evaluation of patients' experiences with antidepressants reported by means of a medicine reporting system. *Eur J Clin Pharmacol*. 2007;63:1193-9.
49. van Hunsel F, Passier A, van Groothest K. Comparing patients' and healthcare professionals' ADR reports after media attention: the broadcast of a Dutch television programme about the benefits and risks of statins as an example. *Br Pharmacol Soc*. 2009;67:558-64.
50. van Hunsel F, van Puijenbroek E, de Jong-van den Berg L, van Groothest K. Media attention and the influence on the reporting odds ratio in disproportionality analysis: an example of patient reporting of statins. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2010;19:26-32.
51. van Hunsel F, van der Welle C, Passier A, van Puijenbroek E, van Groothest K. Motives for reporting adverse drug reactions by patient-reporters in the Netherlands. *Eur J Clin Pharmacol*. 2010;66:1143-50.
52. Organización de Consumidores y Usuarios. Adversia: notificación de problemas relacionados con los medicamentos. [Consultado 25 Octubre 2011]. Disponible en: <http://www.ocu.org/adversia/>
53. Directorio de Centros Autonómicos del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de uso humano. [Consultado 25 Octubre 2011]. Disponible en: [http://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/docs/dir\\_serfv.pdf](http://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/docs/dir_serfv.pdf)
54. Página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. [Consultado 25 Octubre 2011]. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/>
55. Uso de internet en España. [Consultado 25 Octubre 2011]. Disponible en: [http://www.n-economia.com/notas\\_alerta/pdf/ALERTA\\_NE\\_09-2008.PDF](http://www.n-economia.com/notas_alerta/pdf/ALERTA_NE_09-2008.PDF)

## CASOS CLÍNICOS

### Interacción farmacológica mortal entre 5-fluorouracilo y brivudina

#### *Fatal drug-drug interaction between 5-fluorouracil and brivudine*

#### Introducción

El 5-fluorouracilo (5-FU) es un agente antineoplásico inhibidor de la síntesis de DNA. Se utiliza ampliamente en el tratamiento de los cánceres epiteliales, en particular en el cáncer de mama, de cabeza y cuello y del tubo digestivo. La brivudina (BVDU) es un fármaco antiviral activo frente al virus herpes zóster (VZV) cuya administración por vía oral en dosis única diaria facilita el cumplimiento terapéutico. La administración conjunta de ambos fármacos produce una severa toxicidad asociada al 5-FU como consecuencia de la inhibición de su metabolismo. Aunque en ficha técnica se contraindica la asociación<sup>1</sup>, el mecanismo de interacción es poco conocido. Describimos el caso de una paciente que fallece como consecuencia de esta interacción farmacológica.

#### Descripción del caso

Mujer de 62 años, hipertensa e hipercolesterolémica en tratamiento farmacológico. Diagnosticada de adenocarcinoma de colon estadio IV con múltiples metástasis hepáticas. En tratamiento quimioterápico con esquema mFOLFOX 6 + Bevacizumab (oxaliplatino 85 mg/m<sup>2</sup> i.v. día 1, leucovorin 200 mg/m<sup>2</sup> i.v. día 1, 5-FU 400 mg/m<sup>2</sup> en bolo i.v. día 1, 5-FU 1.200 mg/m<sup>2</sup>/día en perfusión continua de 48 h y bevacizumab 5 mg/kg i.v. día 1) con buena tolerancia, salvo neurotoxicidad que provoca la suspensión de oxaliplatino tras el ciclo n°15. Comienza con un cuadro brusco de dolor y escozor en la región costal derecha, con lesiones bullosas dolorosas, de distribución metameral, ulceradas y supurativas. Consulta a su médico de atención primaria, que instaura tratamiento para el VZV con brivudina (Nervinex® comprimidos de 125 mg) 1 comprimido/24 h v.o durante 7 días, de los cuales realiza sólo 4 al sustituirse el tratamiento por famciclovir. Se pospone la quimioterapia hasta la mejoría de las lesiones, recibiendo el siguiente ciclo 4 días después

de finalizar el tratamiento con brivudina. Al cabo de once días, acude a urgencias con un cuadro de dolor abdominal con expulsión de heces melénicas, dolor en cavidad oral y disfagia. A su llegada a urgencias está afebril, con tensión arterial de 101/68 mmHg, frecuencia cardíaca de 79 lpm, y saturación basal de oxígeno del 100%. En el hemograma se aprecia una marcada leucopenia, con cifras de neutrófilos de 50/μl, y trombopenia (61 × 10<sup>3</sup> plaquetas/μl). Se estableció aislamiento respiratorio y de contacto. Se inició sueroterapia y tratamiento con antibioterapia intravenosa de amplio espectro (meropenem más vancomicina, posteriormente se añadió amikacina, aciclovir y fluconazol, que fue sustituido por caspofungina a los 7 días de tratamiento por fiebre y neutropenia sostenida). Pese al tratamiento, presentó picos febriles frecuentes, por lo que se realizaron hemocultivos repetidos, que resultaron estériles, así como las determinaciones de anticuerpos antimicelio, β-glucano y galactomanano, que fueron negativas. Se administraron factores estimulantes de colonias granulocíticas (filgrastim), se transfundieron 2 concentrados de plaquetas y se instauró nutrición parenteral total. Para el tratamiento del dolor se pautó analgesia con morfina, coadyuvancia con AINES, aplicación tópica de lidocaína viscosa al 2% y sucralfato para las lesiones bucales. El tratamiento tópico de las lesiones herpéticas del costado derecho se hizo con fomentos de sulfato de zinc al 0,1%. En la exploración física, cabe destacar una marcada pigmentación cutánea generalizada y alopecia, ambos relacionados con la toxicidad del 5-FU. Pese a las medidas de soporte establecidas, se produjo un empeoramiento del estado general, con abundantes secreciones respiratorias, mal control del dolor, sin recuperación hematológica (última analítica: plaquetas = 51 × 10<sup>3</sup> μl; neutrófilos = 370/μl). El paciente falleció por insuficiencia respiratoria aguda en el seno de una sepsis de origen respiratorio.

#### Discusión

La brivudina o (E)- 5-(2-bromovinil)-2 -desoxiuridina es un nucleósido análogo de la timidina que presenta una potente actividad frente al VZV. Su derivado trifosforilado actúa como un inhibidor competitivo del nucleótido natural timidina trifosfato (dTTP) y se incorpora a la cadena del DNA en formación provocando la inhibición de la replicación viral<sup>2</sup>. En ensayos clínicos, ha demostrado

una eficacia ligeramente superior a aciclovir en el cese de formación de nuevas ampollas y en la prevención de la neuralgia post-herpética. Se administra en dosis única diaria, y la dosis no está influenciada por el aclaramiento de creatinina, lo que le hace un fármaco ideal en pacientes con función renal deteriorada<sup>3</sup>. Su utilización está contraindicada en niños, sujetos inmunocomprometidos y en pacientes sometidos a quimioterapia antineoplásica con antimetabolitos con estructura de fluoropirimidinas, como el 5-fluorouracilo y sus derivados<sup>4</sup>. Una vez absorbida en el tracto gastrointestinal, se metaboliza en los microsomas hepáticos a los metabolitos inactivos (E)-5-(2-bromovinil) uracilo (BVU) y desoxiribosa-1-fosfato, que se eliminan a través de la orina. La molécula de BVU es un potente inhibidor de la enzima dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD), enzima limitante del metabolismo del 5-FU. Debido a que la actividad de ésta enzima es necesaria para el metabolismo y la posterior eliminación del 5-FU, la presencia del metabolito BVU produce un marcado incremento de la semivida de eliminación y de las concentraciones plasmáticas del fármaco antineoplásico, que se incrementan entre 5 y 15 veces su valor normal, lo que origina una severa toxicidad, fundamentalmente a nivel hematológico y gastrointestinal. La inhibición de la enzima DPD mediada por BVU es de tipo irreversible, mediante la unión covalente de BVU que actúa como un inhibidor suicida de la enzima. La actividad normal de la DPD no se recupera hasta pasadas 4 semanas, por lo que es necesario respetar un intervalo mínimo de 4 semanas entre la administración de ambos fármacos. Esta interacción farmacológica se conoce desde 1993, cuando se notificaron 18 muertes en Japón en pacientes en tratamiento con sorivudina, un análogo de brivudina, y tegafur, un profármaco oral de 5-FU<sup>5</sup>. En la literatura también se han descrito varios casos de interacción fatal entre brivudina y capecitabina (4-pentoxi-carbonil-5'-desoxi-5-fluorocitidina), un profármaco de 5-FU de administración oral<sup>6,7</sup>.

Un 20-30% de todas las reacciones adversas a medicamentos están producidas por interacciones farmacológicas. En el paciente oncológico, la incidencia de interac-

ciones farmacológicas potenciales o reales no está bien descrita en la bibliografía y probablemente es mayor que la estimada<sup>8</sup>. Son interacciones con relevancia clínica ya que los fármacos antineoplásicos presentan un estrecho margen terapéutico. Esta reacción adversa se ha comunicado al Centro Regional de Farmacovigilancia mediante Tarjeta Amarilla.

## Bibliografía

1. Nervinex (brivudina). Ficha técnica. Actualizado marzo 2010; consultado enero 2012. Disponible en Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS – CIMA <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>
2. De Clercq E. Discovery and development of BVDU (brivudin) as a therapeutic for the treatment of herpes zoster. *Biochem Pharmacol.* 2004 Dec 15;68(12):2301-15.
3. España A, Redondo P. Actualización en el tratamiento del herpes zóster. *Actas Dermosifiliogr.* 2006 Mar;97(2):103-14.
4. Keizer HJ, De Bruijn EA, Tjaden UR. Inhibition of fluorouracil catabolism in cancer patients by the antiviral agent (E)-5-(2-bromovinyl)-2'-deoxyuridine. *Cancer Res Clin Oncol.* 1994;120(9):545-9.
5. Okuda H, Ogura K, Kato A. A Possible Mechanism of Eighteen Patient Deaths Caused by Interactions of Sorivudine, a New Antiviral Drug, with Oral 5-Fluorouracil Prodrugs. *J Pharmacol Exp Ther.* 1998 Nov; 287(2):791-9.
6. Baena-Cañada JM, Martínez MJ, García-Olmedo O. Interaction between capecitabine and brivudin in a patient with breast cancer. *Nat Rev Clin Oncol.* 2010 Jan;7(1):55-8.
7. Rätz Bravo AE, Hofer S, Krähenbühl S. Fatal drug-drug interaction of brivudine and capecitabine. *Acta Oncol.* 2009;48(4):631-3.
8. Burgos A y Ordoñas JP. Interacciones farmacoterapéuticas clínicamente significativas en Oncología. En *Oncología Farmacéutica*, Jiménez Torres NV ed. Universitat de València. Valencia 2006. pp. 285-94.

V. García Fernández<sup>1</sup>, M. Garrido Arévalo<sup>2</sup>, E. Labrada González<sup>3</sup> y F. J. Hidalgo Correas

<sup>1</sup> Servicio de Farmacia. <sup>2</sup> Servicio de Oncología Médica. <sup>3</sup> Servicio de Medicina Interna. <sup>4</sup> Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Severo Ochoa, Leganés, Madrid.

\* Autor para correspondencia.  
Correo electrónico: vegarfe@gmail.com (V. García Fernández).

Recibido el 7 de octubre de 2012; aceptado el 18 de diciembre de 2012.  
DOI: 10.7399/FH.2013.37.1.271

## CARTAS AL DIRECTOR

### Carta al director

#### *Letter to the Editor*

*Sr. Director:*

La reciente publicación en su revista del artículo «Programa de atención farmacéutica integrada en pacientes con enfermedades crónicas»<sup>1</sup>, nos ha suscitado algunas reflexiones sobre la corta historia que en nuestro país aún tiene la Atención Farmacéutica (AF), y la necesidad de mayor integración que la conseguida hasta ahora.

Los autores dicen en la introducción *que consideran necesario evaluar la AF integrada y establecer así un modelo de AF que pueda ser reproducible*, objetivo que desde su inicio en 2004 ha perseguido el grupo de FORO de AF, integrado por las tres asociaciones profesionales de farmacéuticos, SEFH, SEFAP y SEFAC, además de la Fundación Pharmaceutical Care, el Grupo de investigación en AF de la Universidad de Granada, el Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, la Real Academia de Farmacia y el Ministerio de Sanidad y Consumo.

El Documento de Consenso de FORO de AF publicado en 2008<sup>2</sup> define servicios, términos y procedimientos que en el trabajo publicado no encontramos asumidos ni utilizados, señalando a continuación algunos ejemplos:

1. Llama la atención que no se asigna el servicio de Seguimiento Farmacoterapéutico (SFT) a un profesional farmacéutico una vez dado de alta el paciente, bien comunitario (FC) o bien de atención primaria (FAP) si el paciente necesita ciertos apoyos asistenciales no disponibles en la farmacia comunitaria. Por las figuras que describen la Intervención en los tres niveles parece que solo al FAP se le reconoce competencia profesional para realizar el servicio de SFT, con visita bimensual prefijada, mientras que el FC se limita a identificar PRM mediante un test de AF previamente diseñado, que nada tiene que ver con la entrevista para realizar un «estado de situación» propuesta en el Consenso de FORO de AF.
2. La utilización en 2010 de una clasificación de PRM del segundo Consenso de Granada, cuando ya en 2008 todos los integrantes del grupo acordamos desdoblar los seis PRM enunciados en dos categorías

diferentes: RNM (resultados negativos en la salud del paciente asociados a la medicación) y PRM (problemas relacionados con el proceso de uso de los medicamentos), no contribuye a una mayor integración<sup>3</sup>. Diferenciar los problemas en el proceso de uso, a veces múltiples, de los problemas de salud ocasionados facilita enormemente la evaluación de cada situación temporal del paciente. Así lo va asumiendo también el grupo europeo de atención farmacéutica de la PCNE, que en su última clasificación de PRM separa causas y problemas de salud observados por el farmacéutico<sup>4</sup>.

Además, para que seamos aceptados como parte sustancial de la asistencia a los pacientes, objetivo esencial de la AF, no es posible responsabilizarse solamente de los fallos en los procesos asistenciales, sino que debemos asumir responsabilidad sobre los problemas de salud de los pacientes asociados a los medicamentos que nosotros dispensamos.

3. Se obtienen resultados positivos para el número de PRM identificados y resueltos, mientras que el número de reingresos (variable principal), aún con diferencia positiva para el grupo intervención, no obtiene significación estadística. Sin embargo, el trabajo de L. Cabezas<sup>5</sup> realizado en el Hospital de Vic en el año 2006 frente al mismo tipo de pacientes (IC), consigue una diferencia significativa en el número de reingresos, el 32% a los 12 meses, con una intervención «efectiva y sencilla» en palabras de sus autores. Tal como se describe esta intervención, contiene lo esencial del servicio de SFT que aprobamos en FORO de AF: «...este servicio implica un compromiso, y debe proveerse de forma continuada, sistematizada y documentada, en colaboración con el propio paciente y...».
- En el trabajo de 2012, después del alta del hospital no parece haber habido una clara responsabilidad personal de un farmacéutico con cada paciente, y la programación bimensual por el FAP para revisar problemas de salud derivados de los PRM no nos parece la forma más efectiva de hacerlo.
4. Las demás limitaciones citadas por Gorgas y col. también habrán motivado el déficit en la necesaria significación estadística que hubiese dado más fuerza a los resultados, pero una de ellas «En la farmacia comunitaria el paciente acudía pocas veces y, en algunas

*ocasiones, el familiar era poco colaborador, además de disponer en algunos casos de poco tiempo para la AF» vuelve a llamarnos la atención sobre el modo de integración de estos profesionales en este estudio.*

Creemos muy necesario volver a plantear estudios que midan resultados de Servicios de AF prestados a pacientes crónicos, pero siempre que dichos Servicios se presten con los mismos protocolos, se utilicen los mismos términos para referirse a las mismas actuaciones y, sobre todo, se establezca una responsabilidad clara sobre cada paciente y en cada nivel asistencial, del profesional determinado.

Así, quizás la estimación hoy probablemente optimista que los autores y muchos otros tenemos sobre la influencia de estos Servicios en los resultados de salud de los pacientes puede pasar a ser más cercana a la realidad.

Un saludo

Firmado por Flor Álvarez de Toledo Saavedra

en nombre de Foro de Atención Farmacéutica en Farmacia Comunitaria, constituido por las siguientes instituciones: SEFAC, Fundación Pharmaceutical Care España, Grupo de investigación en AF de la Universidad de Granada, Consejo General de Colegios Oficiales de Farma-

céuticos y la Unidad de Farmacia Clínica y Farmacoterapia de la Universidad de Barcelona.

## Bibliografía

1. M.Q. Gorgas Tornera, F. Pàez Vivesb, J. Camós Ramió, E. de Puig Cabrerad, P. Jolonch Santasusagna, E. Homs Peipochf, J. A. Schonenberger Arnaizg, C. Codina Janéh y J. Gómez-Arbonési. Programa de atención farmacéutica integrada en pacientes con enfermedades crónicas. *Farm Hosp.* 2012;36(4):229-39.
2. Foro de Atención Farmacéutica, panel de expertos. Documento de Consenso, Enero de 2008. Ed. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, Madrid. ISBN 978-84-691-1243-4.
3. F. Álvarez de Toledo, B. Fité. Definiciones y conceptos de FORO de Atención Farmacéutica. *Pharm Care Esp* 2008;10(1):37-48.
4. PCNE classification of DRP. V 6.0
5. Lopez-Cabezas C, Falces C, Cubí D, Arnau A, Ylla M, Muro N, et al. Randomised clinical trial of a postdischarge pharmaceutical care program vs regular follow-up in patients with heart failure. *Farm Hosp.* 2006;30:328-42.

Flor Álvarez de Toledo

*Farmacéutica, ex-presidenta de la Fundación Pharmaceutical Care*

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: flortoledo39@gmail.com (F. Álvarez de Toledo)  
foroaffc@redfarma.org

Recibido el 7 de octubre de 2012; aceptado el 13 de noviembre de 2012.  
DOI: 10.7399/FH.2013.37.1.102

## Carta al director

### Letter to the Editor

*Sr. Director:*

Palmitato de paliperidona es el tercer antipsicótico de segunda generación que se comercializa en formulación depot, con indicación en el tratamiento de mantenimiento de la esquizofrenia y en las fases agudas si previamente ha respondido a risperidona o paliperidona oral<sup>3</sup>. Paliperidona es el metabolito activo de la risperidona (9-hidroxi-risperidona) y al igual que ella, bloquea los receptores serotoninérgicos 5-HT<sub>2A</sub> y dopaminérgicos D<sub>2</sub>, y en menor medida, actúa sobre los receptores adrenérgicos alfa-1, histaminérgicos H<sub>1</sub> y adrenérgicos alfa-2. Palmitato de paliperidona es el profármaco en forma éster de paliperidona que se administra vía intramuscular.

Los ensayos clínicos<sup>5-7</sup> y modelos farmacocinéticos<sup>4</sup> sugieren iniciar palmitato de paliperidona con una dosis de 150 mg en el día 1 de tratamiento y 100 mg una semana después, ambos administrados en el músculo deltoides para alcanzar concentraciones terapéuticas rápidamente sin necesidad de suplementación oral.

Después de una única dosis, la concentración plasmática de paliperidona aumenta gradualmente hasta alcanzar el máximo a los 13 días<sup>4</sup>. La liberación del fármaco comienza el día uno y dura hasta 126 días<sup>4</sup>. La dosis de mantenimiento mensual recomendada es de 75 mg, con un rango de dosis permitido entre 25-150 mg, en función de la tolerabilidad y/o eficacia individual del paciente, pudiéndose administrar tanto en el músculo deltoides como en el glúteo. En los estudios farmacocinéticos se observó una concentración plasmática máxima ( $C_{max}$ ) media, un 28% más elevada con una única inyección en deltoides, en comparación con el glúteo, sin embargo, después de múltiples inyecciones, las diferencias entre la administración en uno u otro lugar desaparecen<sup>4</sup>. En el caso de cambiar de otra formulación depot a palmitato de paliperidona no son necesarias las dosis de carga. Es preciso ajustar la dosis en insuficiencia renal<sup>4</sup>, y no es necesario hacerlo en insuficiencia hepática leve a moderada. En estados más graves, tanto en la insuficiencia hepática como renal no se recomienda administrar el fármaco<sup>4</sup>. Al ser un metabolito de la risperidona no experimenta un intenso metabolismo hepático, de hecho una gran proporción de fármaco se excreta por vía renal de forma inalterada<sup>4</sup>, es por ello que no se esperan interacciones farmacocinéticas importantes a nivel hepático<sup>4</sup>.

Con respecto a la eficacia, se han valorado ocho ensayos clínicos, en los que la variable de eficacia principal utilizada ha sido el cambio en la puntuación de la Escala de Síntomas Positivos y Negativos (PANSS). Esta herramienta suele emplearse en las investigaciones de esta enfermedad mental para medir la gravedad de los síntomas psicopatológicos generales, positivos y negativos. Se desarrollaron cuatro estudios a corto plazo (9-13 semanas), multicéntricos, randomizados, doble ciego frente a placebo. Todos demostraron ser superior a placebo en base a la variable principal de eficacia. También se llevaron a cabo dos estudios a corto plazo de no inferioridad frente a risperidona depot, donde fue demostrada la no inferioridad de palmitato de paliperidona en pacientes con esquizofrenia. Con respecto a la eficacia a largo plazo, dos fueron los estudios realizados, uno frente a placebo y otro de no inferioridad frente a risperidona depot; en el primero se utilizó palmitato de paliperidona a dosis variables frente placebo que demostró una disminución significativa en los valores de escala PANSS. Sin embargo, no se pudo demostrar la no inferioridad frente a risperidona depot a largo plazo<sup>8</sup>.

El abordaje farmacológico en pacientes con esquizofrenia se basa principalmente en el uso de antipsicóticos, y dentro de ellos los llamados antipsicóticos de segunda generación son una de las principales terapias empleadas<sup>1</sup>, principalmente porque el riesgo de producir efectos adversos extrapiramidales y discinesia tardía es menor, lo que parece llevar a una mejora en la adherencia del paciente al tratamiento, la cual es un importante desafío en estos pacientes. Estudios como el CATIE<sup>2</sup>, diseñado para comparar la eficacia de distintos antipsicóticos orales, de primera y segunda generación, cuya variable principal de eficacia era el tiempo hasta la interrupción del tratamiento por cualquier causa, nos orientan a pensar en la problemática de la adherencia al tratamiento en el paciente esquizofrénico, ya que, antes de finalizar el estudio, el 74% de los pacientes habían interrumpido el mismo. Ya en el año 2003 la OMS publicaba una guía para la mejora de la adherencia de los tratamientos crónicos, indicando que la baja adherencia era un problema de primera magnitud en cualquier enfermedad crónica, con consecuencias clínicas y económicas elevadas. Aumentar la adherencia al tratamiento llevaría a una mejora en la seguridad y efectividad. Por ello, con objeto de mejorar la adherencia, no sólo han aparecido fármacos con un perfil de efectos secundarios extrapiramidales menor, sino que también se han desarrollado formulaciones de acción prolongada de los mismos. Estas han supuesto un gran avance en el tratamiento ambulatorio de la esquizofrenia, ya que ofrecen ventajas tales como evitar los problemas de biodisponibilidad que se

producen con las preparaciones orales, eliminación del riesgo de sobredosis deliberada o involuntaria, y la fácil identificación por el servicio de salud del incumplimiento terapéutico.

En resumen, en los ensayos clínicos palmitato de paliperidona ha demostrado ser superior a placebo en todos los casos y no inferior a risperidona depot sólo a corto plazo, de esto se deduce la escasa innovación terapéutica que representa la incorporación de este fármaco en el abanico terapéutico del tratamiento de la esquizofrenia, si bien, es importante señalar la comodidad que representa en los pacientes la administración mensual de la misma, lo que probablemente conduzca a una mejora del cumplimiento terapéutico y de la adherencia. Sin embargo, debido a la falta de consenso a la hora de comenzar un tratamiento con un antipsicótico atípico de acción prolongada y hasta que no se desarrollen más estudios en este aspecto, es preciso actuar con precaución, ya que los costes de adquisición de antipsicóticos orales y depot son muy diferentes, y no se<sup>o</sup> ha demostrado que el tratamiento con antipsicóticos depot sea coste-efectivo.

## Bibliografía

1. Consenso Español de Expertos para Recomendaciones de Actuación en el Tratamiento de la Esquizofrenia. Sociedad Española de Psiquiatría 2000.
2. Jeffrey A. Lieberman, et al. Effectiveness of Antipsychotic Drugs in Patients with Chronic Schizophrenia. *N Engl J Med.* 2005;353:1209-23.
3. Ficha técnica de Xeplion®. EMA.
4. Gopal, et al. Practical guidance for dosing and switching paliperidone palmitate treatment in patients with schizophrenia. *Current Medical Research.* 2010;26(2):377-87.
5. (3001) Hough D, Gopal S, Vijapurkar U, et al. Paliperidone palmitate maintenance treatment in delaying the time-to-relapse in patients with schizophrenia: A randomized, double-blind, placebocontrolled study. *Schizophrenia Research.* 2010;116:107-17.
6. (3006) Pandina G, et al. A double-blind study of paliperidone palmitate and risperidone long-acting injectable in adults with schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2011 Jan 15;35(1):218-26.
7. (3007) Pandina GJ, et al. A randomized, placebo controlled study to assess the efficacy and safety of 3 doses of paliperidone palmitate in adults with acutely exacerbated schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol.* 2010 Jun;30(3):235-44.
8. (3002) A Randomized, double bind, parallel-group comparative study of flexibly dosed paliperidone palmitate administered every 4 weeks and flexibly dosed Risperdal Consta® administered every 2 weeks in subjects with schizophrenia.

N. Román González, A. Quintana Holgado y M. P. Himénez Hernández

Recibido el 1 de octubre de 2012; aceptado el 6 de diciembre de 2012.

DOI: 10.7399/FH.2013.37.1.93

## Comentarios acerca de un editorial relativo a vinflunina

### Comments to an Editorial on Vinflunine

Sr. Director:

En reciente número de Farmacia Hospitalaria<sup>1</sup>, un miembro del Servicio de Farmacia Hospitalaria del Hospital Virgen Macarena de Sevilla escribe acerca de las bases clínico-legales para administrar ciertos medicamentos por vía intravítrea, en procesos oftalmológicos, aun careciendo de indicación «oficial». En resumen, sostiene que triamcinolona y bevacizumab, opciones hasta ahora en boga, aunque sus fichas técnicas no ratifican tal uso, tendrán preferencia respecto a medicamentos más modernos, como dexametasona y ranibizumab, que sí gozan de respaldo oficial, pero a su juicio resultan más onerosos y no más eficaces. En apoyo de ese planteamiento, se adentra extemporáneamente en asuntos oncológicos y propone una analogía con el citotóxico vinflunina, que nos sugiere varias precisiones.

La vinflunina está indicada, y así lo estipula su ficha técnica, como opción terapéutica para pacientes diagnosticados de carcinoma transicional urotelial avanzado, como segunda línea tras constatarse la inviabilidad de un tratamiento con cisplatino. Las entidades reguladoras lo han autorizado precisamente por ser el único agente citotóxico que en un ensayo comparativo con asignación aleatoria ha demostrado beneficios en comparación formal con el puro tratamiento de soporte, que constituye el estándar precisamente porque no existe por el momento un tratamiento más eficaz<sup>2</sup>.

Los demás agentes citotóxicos, incluidos los que el autor afirma «que se han venido usando... parece que con mejores resultados», en realidad no han demostrado su verdadera eficacia clínica en ensayos comparativos. Al defenderlos a ultranza, el autor desdeña el patrón oro de la investigación clínica, simplificando la evidencia científica y suplantándola con opiniones economicistas. Sin una reflexión metodológicamente correcta (como habrán hecho las instituciones reguladoras), el autor no está legitimado para establecer que otros agentes citotóxicos sean «el» estándar, frente al cual la vinflunina deba «demostrar» nada en concreto.

El término «indicación» tiene diferente significado, en distintos niveles de la ordenación sanitaria. De entrada, significa prescripción o recomendación del médico, en el ámbito de su estricta incumbencia profesional, que es la entrevista con el enfermo, sujeta a la *lex artis* y al consentimiento informado. En segundo lugar, alude a un protocolo o guía de actuación, que el médico puede considerar aplicable a determinado paciente, según sus peculiaridades clínicas. Hasta ambos niveles, el médico actuará –por for-

mación y competencias legales– con una autonomía no subordinada a ninguna otra profesión. Sin embargo, «indicación» también significa una aprobación oficial explícita, en forma de ficha técnica amparada por instancias como la Agencia Española del Medicamento. Pues bien, vinflunina goza de dicha aprobación administrativa, y el autor es libre de afirmar que eso no implica «obligación», pero no está facultado para impedir que sea una «opción» del oncólogo prescriptor. Éste puede acordar una guía de actuación, claro está, pero no puede abdicar de ningún avance terapéutico que sirva a un enfermo concreto, en favor de supuestas alternativas no confirmadas y menos aún por argumentos puramente monetarios. La cooperación entre el farmacéutico y el oncólogo, buscando la máxima eficacia y el mínimo coste posibles, irá encaminada a concretar poblaciones seleccionadas o perfiles de enfermos que demanden distintos tratamientos: no es razonable descartar ni aceptar un medicamento sin disponer de datos al respecto. Farmacéutico y oncólogo revisarán la evidencia científica y le darán la perspectiva clínica apropiada, pero ninguno puede conculcar los principios de beneficencia y equidad recogidos en la Constitución Española.

El autor atribuye a la vinflunina un «alto impacto», una imprecisa perífrasis para aludir al precio, que le parece elevado (tras estimarlo en 2.788 euros por ciclo), aunque recientes medidas gubernamentales han determinado un precio promedio, para el enfermo-tipo, de 1.700 euros por ciclo. El autor no repara en las utilidades del agente citotóxico, ni en su perfil de seguridad, ni aporta un análisis riguroso de costes, ni se apoya en ninguna publicación que estime su coste-efectividad. Tal imprecisión metodológica desemboca en el simplismo de rechazar un fármaco por referencias indirectas, sin aplicar los criterios de evaluación al uso ni permitir la adherencia del oncólogo a las recomendaciones de sus colegas<sup>3</sup>.

### Bibliografía

1. Monzón Moreno A. New drugs for indications currently treated by off-label drugs: intravitreal dexamethasone and ranibizumab. *Farm Hosp.* 2012;36:57-9. Epub 2011, 24 Oct.
2. Bellmunt J, Théodore C, Demkov T, et al. Phase III trial of vinflunine plus best supportive care compared with best supportive care alone after a platinum-containing regimen in patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract. *J Clin Oncol.* 2009;27:4454-61.
3. Morales R, Font A, Carles J, Isla D. SEOM clinical guidelines for the treatment of invasive bladder cancer. *Clin Transl Oncol.* 2011;13:552-9.

José Manuel López Vega<sup>1\*</sup> y Emilio Esteban González<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Médico Adjunto de Oncología Médica del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. <sup>2</sup>Jefe de Servicio de Oncología Médica del Hospital Universitario Central de Asturias.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: onclvy@humv.es

Recibido el 29 de septiembre de 2012; aceptado el 2 de diciembre de 2012.

DOI: 10.7399/FH.2013.37.1.77

## **Experiencia de un Servicio de Farmacia Hospitalario en la participación de un ensayo clínico independiente de la Industria Farmacéutica, elaborando y distribuyendo la medicación en investigación**

### ***Experience on the participation of a Hospital Pharmacy Department in a pharmaceutical company-derived clinical trial by elaborating and distributing the investigational medical product***

*Sr. Director:*

La investigación clínica con medicamentos de uso humano es una actividad fundamental y prioritaria dentro de la Acción Estratégica en Salud. Por ello, el Ministerio de Sanidad y Política Social convoca anualmente un programa de ayudas para el fomento de la investigación clínica, independiente de la industria farmacéutica (IF), lo que pone de manifiesto la necesidad de que los servicios de farmacia (SF) incluyan entre sus actividades, la fabricación de medicamentos en investigación que son objeto de un Ensayo Clínico (EC), cuyo promotor sea un investigador independiente de la IF.

El SF del hospital participa en un proyecto del fondo de investigaciones sanitarias (FIS) promovido por la Fundación de Investigación del Hospital (FIH) y cuyo objetivo es evaluar la utilidad del alopurinol en la prevención de la morbimortalidad cardiovascular de los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) e hiperuricemia. Enrola un total de 11 centros hospitalarios y se estima la inclusión de 968 pacientes. La duración prevista del ensayo es de 4 años<sup>1</sup>.

Se trata de un ensayo fase IV simple ciego, en el que los pacientes son aleatorizados para recibir alopurinol en dosis de 100 mg ó 200 mg al día ó placebo, hasta llegar a las concentraciones séricas objetivo de ácido úrico.

El SF del hospital realiza la elaboración de cápsulas de alopurinol de 100 mg y de cápsulas de placebo, el envasado, enmascarado y etiquetado, así como la distribución centralizada del fármaco y del placebo.

La necesidad de escribir este artículo surge como consecuencia de la lectura y reflexión del artículo «Laguna-Goya N, Serrano MA, Gómez-Chacón C. Revisión de la legislación sobre la investigación clínica en el Sistema Nacional Salud y los servicios de farmacia hospitalaria. Farm Hosp. 2009;33(5):281-4» donde se revisa la

normativa vigente para llevar a cabo proyectos de investigación clínica en los cuales SF hospitalaria son investigadores y requieren autorización por parte de la AEMPS para elaborar y distribuir la medicación a estudio. De esta forma intentaremos dar una visión práctica de cómo nosotros hemos aplicado esta normativa y describiremos también los procesos en los que el SF está implicado contando así nuestra experiencia en este tipo de actividades de forma que los profesionales de los SF conozcan las posibilidades que tienen de participar en la investigación clínica en el Sistema Nacional de Salud (SNS) y facilitar así el que otros SF puedan abordar actividades similares.

El promotor del EC y el investigador principal, presentaron el proyecto de investigación a las autoridades sanitarias pertinentes para la autorización del mismo. El protocolo de este ensayo plantea que la fabricación de la medicación se llevará a cabo en el SF del hospital, para lo cual es necesario una autorización específica adicional por parte de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS), quien solicitó la siguiente documentación:

- Autorización por parte del promotor y el jefe del SF.
- Conformidad del gerente del hospital
- Protocolo del ensayo<sup>1</sup>
- Memoria técnica explicativa de todo el procedimiento de fabricación<sup>2</sup>

Una vez enviada toda la documentación a la AEMPS, personal de la Subdirección General de Inspección y Control de Medicamentos de la AEMPS realizó una visita de inspección al SF para verificar el grado de cumplimiento de las NCF recogidas en la memoria técnica<sup>2</sup>.

Los inspectores realizaron algunas recomendaciones y solicitaron medidas correctoras que implicaron obras de adecuación en el laboratorio de farmacotecnia, modificaciones en algunos PNT y elaboración de un plan de fabricación de la medicación del EC con vistas a determinar las cargas de trabajo adicionales al personal del SF y a la ocupación de las instalaciones del laboratorio de farmacotecnia a tal fin.

Realizadas todas las enmiendas solicitadas, se formó al personal encargado de la elaboración de las cápsulas quedando reflejado en un registro de formación. También se impartió una sesión informativa a todo el personal de farmacia.

Una vez que el EC se autorizó y se puso en marcha, el SF recibió una segunda visita por parte de los inspectores para verificar que se cumplían las NCF en la fabricación de medicamentos en investigación y que las recomendaciones realizadas en la primera inspección se estaban llevando a cabo.

Tras la inspección se recibió un informe satisfactorio en el cual se exponía que el SF del hospital cumple mayoritariamente las NCF de la Guía de NCF de la UE para la elaboración del medicamento en investigación del EC.

Las herramientas necesarias para llevar a cabo nuestro trabajo han sido: legislativas, materiales y humanas. El coste económico para adquirir los recursos materiales necesarios, han sido financiados por el FIS. Los recursos humanos necesarios no se reflejaron en el contrato del centro con el promotor por lo que el esfuerzo empleado en la puesta en marcha y desarrollo de este proyecto ha sido considerable. Estos proyectos son de carácter voluntario pero como se pone de manifiesto en el artículo de Laguna-Goya y colaboradores, la investigación clínica independiente es considerada de especial interés para los organismos oficiales y puesto que los farmacéuticos hospitalarios pueden contribuir con su trabajo, conocimientos y experiencia en la gestión del fármaco y en la elaboración de medicamentos, a la investigación clínica promovida por investigadores independientes de la IF, concluimos que los gestores y directores de los hospitales deberían facilitar el que este tipo de proyectos se integran dentro de la actividad del hospital.

## Bibliografía

1. Rodríguez Puyol D, et al. Evaluación de la utilidad del alopurinol en la prevención de la morbimortalidad cardiovascular de los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) e hiperuricemia. Proyecto de investigación 10/2007. SEQ-ALO 2001-01.
2. Bermejo Lorero B, Luque Infante R. Memoria técnica de elaboración de la medicación (cápsulas de alopurinol 100 mg y cápsulas de placebo) para el ensayo clínico SEQ-ALO-2007-01 / EudraCT: 2007-006994-10.

Beatriz Bermejo Lorero y María Rosario Luque Infantes

*Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares, Madrid.*

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: beatriz.bermejo@salud.madrid.org (B. Bermejo Lorero)

Recibido el 10 de febrero de 2012; aceptado el 9 de diciembre de 2012.  
DOI: 10.7399/FH.2013.37.1.130

## Concentraciones séricas valle de ácido valproico estimadas a partir de concentraciones 12 horas post-dosis en pacientes tratados con Depakine® Crono

### *Valproic acid serum trough concentrations estimated from 12 hours post-dose concentrations in patients treated with Depakine® Crono*

*Sr. Director:*

Para el ácido valproico se acepta generalmente un intervalo terapéutico referido a concentraciones séricas valle ( $C_{\min}$ ) en estado de equilibrio de 50-100  $\mu\text{g/mL}$ <sup>1</sup>. Como el ácido valproico presenta un tiempo de vida media relativamente corto, el horario de toma de las muestras es importante para la interpretación de las concentraciones séricas del fármaco, considerándose por distintas razones que el momento ideal para la toma de la muestra es inmediatamente antes de la dosis matutina<sup>2</sup>.

A comienzos de la década de los 80 se comercializó en España la especialidad farmacéutica Depakine® Crono, una combinación de valproato sódico y ácido valproico en comprimidos recubiertos de liberación sostenida, diseñada para conseguir una disminución de la velocidad de absorción digestiva y de las fluctuaciones de las concentraciones séricas de ácido valproico. Este hecho permitiría pasar de la forma clásica de administración en

tres dosis diarias con Depakine® a dos dosis diarias o incluso una sola con Depakine® Crono<sup>3-5</sup>.

La administración de comprimidos de liberación sostenida en dosis única es una opción racional, especialmente en pacientes tratados en monoterapia con ácido valproico<sup>5</sup>; sin embargo, para distintas especialidades farmacéuticas de liberación sostenida se ha descrito un grado variable de disminución de las concentraciones séricas de ácido valproico entre las 12 y 24 horas postdosis<sup>4,5</sup>.

Los pacientes tratados en dosis única vespertina con Depakine® Crono a los que el clínico solicita niveles de ácido valproico acuden al laboratorio generalmente por la mañana, aproximadamente 12 horas después de la última dosis. Consecuentemente, en estos casos la determinación de las concentraciones  $C_{12h}$  de ácido valproico proporcionaría una información incompleta e incluso de dudosa utilidad clínica, pudiendo enmascarse la posible presencia de niveles valle no comprendidos en intervalo terapéutico. Por tanto, es evidente el interés práctico de disponer de un modelo predictivo de valores  $C_{\min}$  en función de  $C_{12h}$  con un grado razonable de certeza.

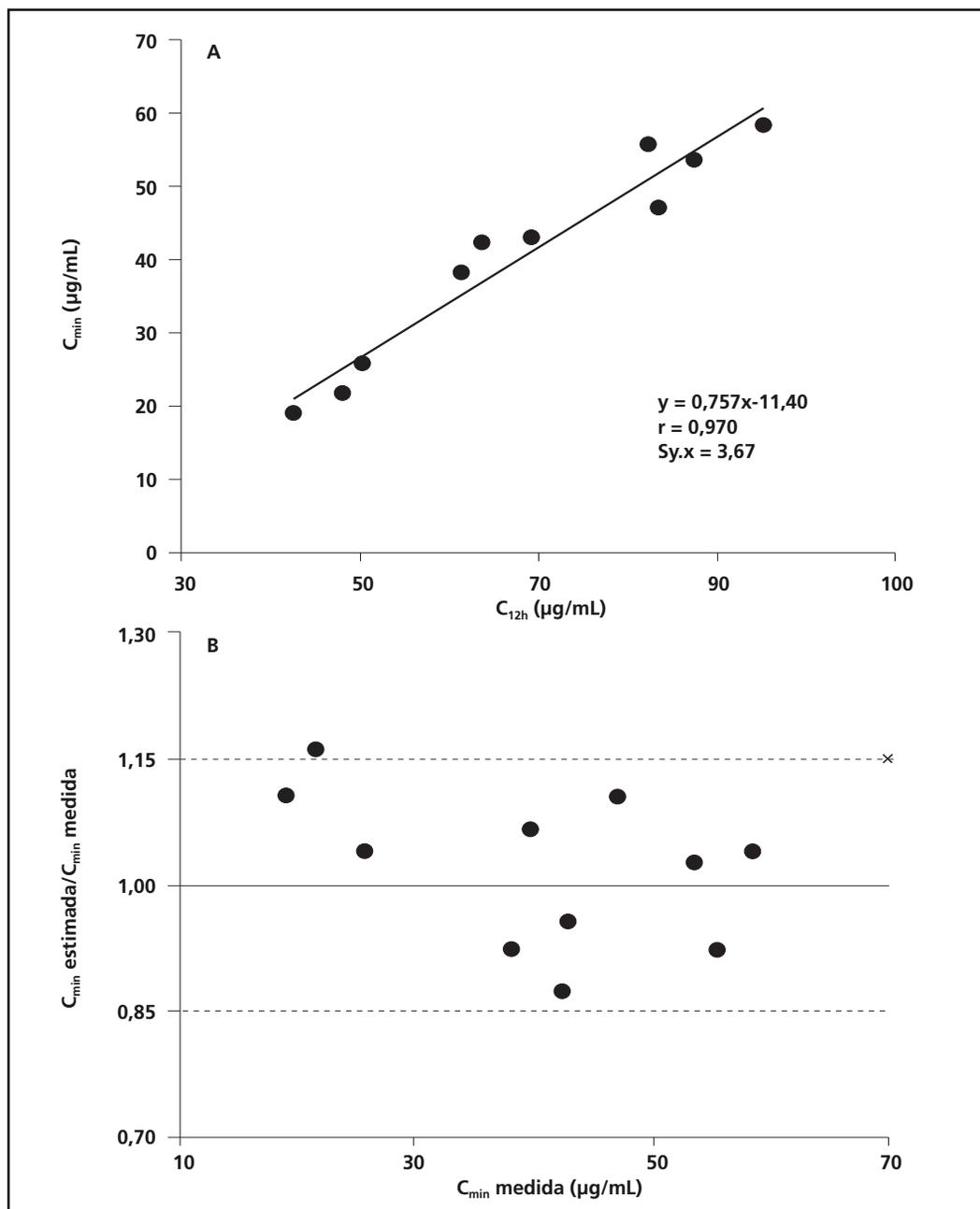
## Pacientes y métodos

Se consideraron 10 pacientes epilépticos (5 hombres y 5 mujeres) con edades comprendidas entre 20-45 años y tratados en monoterapia con ácido valproico, a los que se administraba Depakine® Crono en dosis única vespertina. Como la dosificación no se cambió al menos en las 4 semanas anteriores a la toma de muestras de sangre, ya se habría alcanzado en todos los casos el estado de equilibrio. Se determinaron las concentraciones séricas de ácido valproico en muestras tomadas 12 horas ( $C_{12h}$ ) y 24 horas ( $C_{\min}$ ) después de la última dosis ( $\pm$  media hora).

Como la distribución de los valores  $C_{12h}$  y  $C_{min}$  era Gaussiana, para el tratamiento estadístico de los datos se utilizó el coeficiente de correlación de Pearson, regresión lineal básica, y como medida de dispersión el error estándar de la estima ( $Sy.x$ ). Según las recomendaciones del College of American Pathologists [CAP]<sup>6</sup>, considerando un intervalo terapéutico para el ácido valproico de 50-100  $\mu\text{g/mL}$  (1), el error estándar de la estima clínicamente aceptable es  $\leq 3,1 \mu\text{g/mL}$  (1/16 rango terapéutico). Asimismo, de acuerdo con los criterios de consenso para validación de métodos analíticos para cuantificación de fármacos y sus metabolitos en muestras biológicas<sup>7</sup>, la exactitud aceptable supone un error (desviación) no mayor del 15% del valor nominal.

## Resultados y discusión

En la figura 1A se indica la correlación y regresión encontrada entre las concentraciones medidas de ácido valproico  $C_{min}$  y  $C_{12h}$ . Se encontró un elevado coeficiente de correlación entre ambas variables ( $r=0.970$ ) con un error estándar de la estima ( $Sy.x= 3,7 \mu\text{g/mL}$ ) solo ligeramente mayor que el valor clínicamente aceptable ( $Sy.x= 3,1 \mu\text{g/mL}$ ) de acuerdo con las exigentes recomendaciones del CAP<sup>6</sup>. La figura 1B muestra la distribución en torno a la línea de identidad de los cocientes  $C_{min}$  estimada/ $C_{min}$  medida, pudiendo comprobarse que en un solo caso la  $C_{min}$  estimada mediante la correspondiente ecuación de regresión presentó un error (desviación) mayor del



**Figura 1.** Correlación y regresión entre las concentraciones séricas valle ( $C_{min}$ ) y 12 horas postdosis ( $C_{12h}$ ) de ácido valproico (A) y distribución entorno a la línea de identidad del cociente  $C_{min}$  estimada/ $C_{min}$  medida con respecto a  $C_{min}$  medida (B) en 10 pacientes epilépticos tratados en dosis única vespertina con Depakine® Crono.

$\pm 15\%$  con respecto a la  $C_{\min}$  medida (valor nominal). La exactitud del modelo predictivo parece por tanto aceptable de acuerdo con las normas de validación de métodos para cuantificación de fármacos en medios biológicos<sup>7</sup>. Estos resultados sugieren que los valores  $C_{\min}$  y  $C_{12h}$  serían interconvertibles mediante la correspondiente ecuación de regresión lineal entre ambas variables farmacocinéticas (Figura 1A), pudiendo estimarse las concentraciones  $C_{\min}$  con un razonable grado de seguridad.

Para distintas especialidades farmacéuticas de liberación sostenida de ácido valproico se ha señalado una disminución variable de las concentraciones séricas del fármaco entre las 12 y 24 horas postdosis (4,5), disminución que para Depakine® Crono es altamente significativa ( $p < 0.001$ ). De acuerdo con el estudio de regresión realizado (Figura 1A), en los pacientes tratados con Depakine® Crono en dosis única se necesitarían concentraciones  $C_{12h}$  de ácido valproico del orden de 81-147  $\mu\text{g/mL}$  para obtener concentraciones  $C_{\min}$  comprendidas en intervalo terapéutico (50-100  $\mu\text{g/mL}$ ). Por tanto, para concentraciones  $C_{12h}$  menores de 81  $\mu\text{g/mL}$  o mayores de 147  $\mu\text{g/mL}$  deben esperarse concentraciones valle subterapéuticas o supratrapéuticas respectivamente.

El tratamiento concomitante con fármacos antiepilépticos inductores enzimáticos aumenta el aclaramiento aparente del ácido valproico<sup>1</sup>, sin que por el momento se haya hecho un estudio sistemático del efecto sobre la relación entre las concentraciones  $C_{12h}$  y  $C_{24h}$  de ácido valproico en pacientes tratados con Depakine® Crono. Sin embargo, en estos casos de tratamiento en politerapia, el clínico suele optar por hacer la prescripción de formas de liberación sostenida de ácido valproico en dosis múltiple administradas simultáneamente con los otros fármacos antiepilépticos. Se pretende así simplificar las instrucciones al paciente, evitando confusiones y facilitando el cumplimiento terapéutico<sup>4</sup>.

En conclusión, nuestros resultados sugieren que en pacientes tratados con Depakine® Crono en dosis única podría hacerse una predicción de las concentraciones  $C_{\min}$  de ácido valproico en función de las concentraciones  $C_{12h}$  de evidente utilidad en la práctica clínica, permitiendo

poner de manifiesto posibles casos presentando concentraciones valle subterapéuticas o supratrapéuticas. Sin embargo, considerando que una prueba de laboratorio para que sea clínicamente útil debe tener una eficiencia diagnóstica mayor del 80%<sup>8</sup>, parece necesaria una evaluación de la eficiencia de este modelo predictivo (proporción relativa de  $C_{\min}$  estimadas correctamente como subterapéuticas, terapéuticas o supratrapéuticas) en un mayor número de pacientes.

## Bibliografía

1. Bentué-Ferrer D, Tribut O, Verdier MC. Suivi thérapeutique pharmacologique du valproate. *Thérapie*. 2010;65:233-40.
2. Patsalos PN, Berry DJ, Bourgeois BFD, Cloyd JC, Glauser TA, Johannessen SI, et al. Antiepileptic drugs-best practice guidelines for therapeutic drug monitoring, ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*. 2008;49:1239-76.
3. Dutta S, Reed RC, Cavanaugh JH. Absolute bioavailability and absorption characteristics of divalproex sodium extended release tablets in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol*. 2004;44:737-42.
4. Reed RC, Dutta S, Cavanaugh JH, Locke C, Granneman GR. Every 12-hour administration of extended release divalproex in patients with epilepsy: Impact on plasma valproic acid concentration: *Epilep Behav*. 2006;8:391-6.
5. Martínez-Salio A, Porta-Etessam J, Berbel A, Manzanera-Secades C, Alvarez-Tejerina J, de la Peña P. ¿Es seguro el tratamiento con una dosis de Depakine® Crono? *Rev Neurol*. 2002;34:1095-6.
6. Elevitch FR editor. College of American Pathologists Conference II (1976): Analytical Goals in Clinical Chemistry. College of American Pathologists, Skokie, 1978.
7. Shah VO, Mida KK, Findlay JWA, Hill HM, Hulse JD, McGilveray IJ, et al. Bioanalytical evaluation: A revisit with a decade of progress. *Pharm Res*. 2000;17:1551-7.
8. Gornall AG. Basic concepts in laboratory investigation. In: *Applied Biochemistry of Clinical Disorders* (Gornall AG edit), Second Edition. JB Lippincot Company, Philadelphia, 1986: 3-13.

N. Lampón y J. C. Tutor\*

*Unidad de Monitorización de Fármacos, Laboratorio Central, Hospital Clínico Universitario, Instituto de Investigación Sanitaria (IDIS), Santiago de Compostela.*

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jcarlostutor@redfarma.org (J. C. Tutor)

Recibido el 7 de octubre de 2012; aceptado el 18 de diciembre de 2012.

DOI: 10.7399/FH.2013.37.1.168

## Necrosis epidérmica tóxica por alopurinol. A propósito de un caso

### *Toxic epidermal necrolysis.*

### *A repor of a case*

Sr. Director:

El Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y la Necrosis Epidérmica Tóxica (NET) o Síndrome de Lyell son reacciones idiosincrásicas graves, habitualmente desencadenadas

por medicamentos, de baja incidencia pero de alta mortalidad<sup>1-3</sup>. Se manifiestan con malestar general y fiebre, seguido de una rápida aparición de máculas eritematosas o purpúreas y placas que pueden ser dolorosas. El SSJ es una presentación menos grave y afecta a menos del 10% de la superficie corporal, con una mortalidad del 1-5%, mientras que la NET afecta a más del 30% y tiene una mortalidad del 20-40%.

Los fármacos que habitualmente se han relacionado con SSJ/NET son el alopurinol, sulfonamidas, penicilinas, cefalosporinas y quinolonas, anticonvulsivantes como la carbamazepina, fenitoina y fenobarbital y antiinflamatorios no esteroideos<sup>1-4</sup>. Las infecciones por Myco-

plasma pneumoniae también se han relacionado con el SSJ y NET de causa no farmacológica.

Presentamos el caso de una mujer de 71 años con obesidad mórbida, hipertensión arterial, dislipemia, *diabetes mellitus* tipo II con afectación multisistémica, e insuficiencia renal crónica. En tratamiento crónico con furosemida, doxazosina, bisoprolol, atorvastatina, esomeprazol, manidipino, insulina, paricalcitol, poliestirensulfonato cálcico. Había iniciado 15 días antes tratamiento con alopurinol 300 mg/día por hiperuricemia.

Acude a urgencias por presentar cuadro febril y reacción exantemática pruriginosa de 4 días de evolución. En la analítica se observa: hemoglobina 12,8 g/dl, leucocitos 4.260 cel/mm<sup>3</sup>, plaquetas 118.000 cel/mm<sup>3</sup>, glucosa 69 mg/dl, creatinina 4,24 mg/dl, urea 160 mg/dl, procalcitonina 0,5 ng/ml, PCR 7,5 mg/dl. Gasometría arterial: pH 7,42, pO<sub>2</sub> 46 mmHg, pCO<sub>2</sub> 43 mmHg. Progresa a ampollas flácidas en manos, pies y espalda y aftas dolorosas en mucosa bucal, ocular y vaginal. Es diagnosticado de NET, en probable relación con la administración del alopurinol, con signo de Nikolsky positivo y afectación del 29% de la superficie total. Ingresa en la unidad de cuidados intensivos, procediendo a la retirada del fármaco, medidas de aislamiento, curas de lesiones cutáneas, antibioterapia, corticoides, hidratación y control del equilibrio hidroelectrolítico. En 24 horas hubo empeoramiento de la insuficiencia renal, precisando de diálisis. A las 48 horas las lesiones progresan afectando al 60% junto con pancitopenia. Se inician inmunoglobulinas a 1mg/kg/día durante tres días presentando mejoría de las lesiones cutáneas, pero al 5º día empeora la insuficiencia respiratoria precisando ventilación mecánica. El 8º día presentó aumento de los marcadores de sepsis, procalcitonina y PCR y shock refractario con evolución en 24 horas a fracaso multiorgánico y *exitus*.

La hipersensibilidad a fármacos es la principal causa del SSJ y NET, siendo el alopurinol la causa más común documentada en Europa e Israel, sobre todo en aquellos pacientes que reciben dosis superiores a 200 mg/día y presentan insuficiencia renal<sup>1</sup>.

Existe una asociación entre determinados antígenos leucocitarios humanos (HLA) y el riesgo de sufrir SSJ/NET. Diferentes estudios muestran la asociación del HLA-B\*5801 y el SSJ/NET producido por alopurinol en diferentes poblaciones<sup>1,2,4</sup>. Somkrua et al realizaron un metanálisis con resultados significativos para la asociación de SSJ/NET por alopurinol y el HLA-B\*5801, sin encontrar diferencias entre poblaciones asiáticas y no asiáticas. Aunque según este estudio las posibilidades de desarrollar SSJ/NET estarían incrementadas entre 80-97 veces, concluyen que el mecanismo no está completamente probado y que otros factores como el complejo mayor de histocompatibilidad, los receptores de células T y algunos enzimas metabolizadores (citocromo P450 y enzimas de fase II)<sup>5</sup>.

También se ha encontrado asociación entre el HLA-B\*1502 y el SSJ/NET producido por carbamacepinas en poblaciones asiáticas, donde la prevalencia de éste genotipo es alta<sup>1,2,4</sup>. La relación entre un determinado genotipo de HLA y la hipersensibilidad a un medicamento es un hecho conocido y ya se ha visto previamente en casos como el del Abacavir y el HLA-B\*5701, en el que ya es obligatorio su determinación previa al inicio del tratamiento. De hecho, la FDA ya recomienda el tipaje del HLA-B\*1502 previo al inicio de la terapia con carbamacepina en pacientes de origen asiático.

Otra posible causa de la NET por medicamentos es la de origen inmunoalérgico, que se debería a una reacción cruzada del sistema autoinmunitario con el fármaco o alguno de sus metabolitos. Este tipo de reacción es independiente de la dosis administrada, y en el caso del alopurinol esta reacción de hipersensibilidad se debería al oxipurinol, principal metabolito activo<sup>6</sup>. Este tipo de reacción suele ocurrir en pacientes con insuficiencia renal tratados con dosis habituales tras 2-6 semanas desde el inicio del tratamiento, debido en parte a que el aclaramiento del fármaco está disminuido.

El tratamiento consiste en retirada inmediata de fármaco, medidas de soporte como un gran quemado y prevención de la sepsis<sup>1,3</sup>. En cuanto al tratamiento farmacológico no existe consenso. Se han reportado estudios no concluyentes con corticoides a bajas dosis<sup>7</sup>. La inmunoglobulina humana inespecífica a altas dosis es la única que parece mostrar un beneficio en la mortalidad asociada a NET y es habitualmente la terapia más utilizada. La plasmaféresis también se utiliza frecuentemente, aunque su beneficio tampoco ha sido demostrado<sup>1,3,6</sup>.

Según datos recogidos en el sistema FEDRA de Farmacovigilancia, desde 1982 hasta 2010 se identificaron 960 casos de las reacciones dermatológicas de interés, 62 de las cuales resultaron mortales (6,5%). El alopurinol, los antiepilépticos y los antibióticos betalactámicos se asociaron con valores de los riesgos estadísticamente significativos<sup>8</sup>.

La sospecha de reacción adversa por medicamentos fue comunicada al Centro de Farmacovigilancia de referencia mediante el sistema de tarjeta amarilla.

## Bibliografía

- Harr T, French LE. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2010;5:39-50.
- Aihara M. Pharmacogenetics of cutaneous adverse drug reactions. *J Dermatol.* 2011;38:246-54.
- Lissia M, Mulas P, Bulla A, Rubino C. Toxic epidermal necrolysis (Lyell's disease). *Burns.* 2010;36:152-63.
- Cheng WH, Hung SI. Genetic markers and danger signals in Stevens-Johnson Syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Allergol Int.* 2010;59:325-32.
- Somkrua R, Eickman EE, Saokaew S, Lohitnavy M, Chaiyakunapruk N. Association of HLA-B\*5801 allele and allopurinol-induced Stevens Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med Genet.* 2011;12:118-28.

6. Cid L, Novoa E, Padrón B. Necrólisis epidérmica tóxica (enfermedad de Lyell) secundaria a alopurinol. *Farm Hosp.* 2009;33:229-33.
7. Worwick S, Cotliar J, Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a review of treatment options. *Dermatol Ther.* 2011. pp. 24-2.
8. Sáinz M, Salado I, Ferrándiz-Pulido C, Velasco V, Martín-Arias LH, et al. Reacciones dermatológicas graves producidas por fármacos. Serie de casos del Sistema Español de Farmacovigilancia. Libro resumen X Jornadas de Farmacovigilancia. 2010. p. 133.

Ana Gómez-Lobon<sup>1\*</sup>, Nuria Galán Ramos<sup>1</sup>  
y Rosa Gastaldo Simeón<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Farmacia. <sup>2</sup>Servicio de Medicina Intensiva, Hospital de Manacor.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: anagomezlobon@gmail.com (Ana Gómez-Lobon)

Recibido el 7 de octubre de 2012; aceptado el 14 de octubre de 2012.

DOI: 10.7399/FH.2013.37.1.143

## Comentario al artículo: «Programa de atención farmacéutica en pacientes con enfermedades crónicas»

### *Comment to the article: «Program of pharmacy care in patients with chronic diseases»*

Sr. Director:

Hemos leído con interés el artículo de Gorgas-Torner MQ et al<sup>1</sup>, publicado recientemente por esta revista, en el que se lleva a cabo, con metodología de ensayo clínico, un programa de atención farmacéutica integrada en pacientes crónicos con el objetivo último de mejorar la evolución clínica y la calidad de vida de los pacientes y disminuir el consumo de recursos sanitarios.

Los pacientes crónicos constituyen actualmente el 60% de las muertes, el 80% de las consultas de Atención Primaria y conllevan hasta el 70% del gasto sanitario, siendo la asistencia a los mismos el principal reto que afrontan los sistemas sanitarios<sup>2</sup>. De ahí la importancia de publicaciones como ésta.

El diseño de ensayo clínico de este trabajo le da una gran robustez metodológica y le asemeja a artículos de referencia en este campo publicados anteriormente. Ejemplo de ello son los artículos de Murray MD et al 2007<sup>3</sup> y 2009<sup>4</sup>. En el primero de ellos se pone de manifiesto como una intervención farmacéutica disminuye el riesgo de eventos adversos así como de errores de medicación en pacientes con enfermedades cardiovasculares, y en el segundo se demuestra como una intervención farmacéutica mejora la adherencia al tratamiento en pacientes con insuficiencia cardíaca.

Además, el trabajo de Gorgas-Torner y cols, tiene el valor añadido de implicar tanto a farmacéuticos de hospital, como a farmacéuticos de atención primaria y farmacéuticos comunitarios. Este abordaje integral es el ideal para un colectivo de pacientes en el que el modelo de asistencia actual falla en distintos sentidos: en su orientación al tratamiento de procesos agudos y al tratamiento aislado de las enfermedades, en el conocimiento

limitado de la eficacia y seguridad de los tratamientos en estos pacientes, en la no orientación a la participación activa del paciente en su cuidado, pero sobre todo en la falta de integración y coordinación de los dispositivos asistenciales. Publicaciones anteriores ya incluyen a los farmacéuticos comunitarios en estas prácticas<sup>5</sup> tal como ocurre también en el modelo de integración asistencial existente en la región escocesa de Lothian que el grupo de Gorgas-Torner tan bien conoce.

Ahora bien, pese a la pertinencia del trabajo así como al diseño y metodología tan apropiados, el estudio presenta unos resultados inferiores a los publicados en la literatura<sup>6</sup>. Se detectaron 50 problemas relacionados con medicamentos en 37 pacientes, de un total de 238 pacientes. Se trata, por tanto, de un programa que detecta pocos problemas y por tanto, pocas oportunidades para la atención farmacéutica. Esto no invalida el trabajo en sí, sino que lo hace quizás más valioso para generar conocimiento sobre cómo abordar esta estratégica orientación para obtener mejores resultados de tan ingente esfuerzo de atención farmacéutica. Es de suma importancia que se publiquen todo tipo de resultados, no siendo ésta una práctica habitual en la literatura científica y presentando por ello el trabajo que se comenta un valor añadido.

Pensamos que estos escasos resultados se deben a dos circunstancias clave en el diseño del trabajo de Gorgas-Torner y cols. La primera de ellas es no haber dirigido la intervención a los pacientes más complejos, los que figuran en la cúspide de la pirámide del modelo de atención a crónicos<sup>7</sup> y que son los que más oportunidades presentan de intervención farmacéutica. La segunda de ellas es la no estandarización de las intervenciones realizadas (o al menos no descritas en el artículo), ya que la complejidad de los pacientes crónicos asociada a la posible subjetividad de las intervenciones restan validez externa a los resultados.

Respecto a la selección de pacientes, los autores justifican la elección de la insuficiencia cardíaca y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica como criterios de inclusión en base a su morbilidad y mortalidad en pacientes mayores de 65 años. Quizás habría sido más apropiado realizar una selección de los pacientes en base a su complejidad, tal y como recomiendan los modelos actuales<sup>6</sup>. En este caso, los pacientes pluripatólogicos hubieran constituido la diana, ya que son, dentro de los pacientes crónicos los que presentan una mayor

tendencia a la discapacidad y a la muerte, y consumen mayores recursos. Se caracterizan por la coexistencia de dos o más enfermedades crónicas que duran un año o más y que precisan asistencia médica continuada y/o limitan las actividades diarias<sup>7</sup>.

En un trabajo realizado en España sobre pacientes pluripatológicos<sup>8</sup> se encontró que se podía detectar hasta un 26% de pacientes no adherentes completos con una simple pregunta directa. Este porcentaje sube hasta el 41% utilizando el test de Morinski (datos propios no publicados). Otro trabajo realizado sobre 286 pacientes también pluripatológicos detectó que el 96,5 de ellos presentaban una interacción medicamentosa, siendo esta relevante en el 62,5 de los pacientes<sup>9</sup>.

Respecto a la estandarización de herramientas, pensamos que es necesario disponer de herramientas validadas para este colectivo de pacientes. Esto permitiría estandarizar posibles intervenciones, diseñar una estrategia de intervención farmacéutica y su aplicación de una manera más sistemática. Nuestro grupo de investigación, con el objetivo de identificar y seleccionar las herramientas más adecuadas en pacientes pluripatológicos está llevando a cabo el programa ACAPP (Adecuación, Conciliación y Adherencia en el Paciente Pluripatológico)<sup>10</sup> que seleccionó inicialmente mediante metodología Delphi distintas herramientas disponibles para evaluar adecuación y adherencia de los tratamientos en estos pacientes y la mejor estrategia posible para realizar conciliación. La validación posterior y la aplicación de las herramientas a diversas cohortes de pacientes (aún en desarrollo), ha conducido a algunas conclusiones: la selección del cuestionario ARMS para evaluar la adherencia, el desarrollo de una estrategia específica en conciliación, y respecto a la detección y mejora de la adecuación, la definición de una estrategia múltiple que aúna el uso del cuestionario MAI modificado por nuestro grupo, los criterios STOPP/START, el ajuste por insuficiencia renal y las interacciones.

Quizás si los autores se hubieran dirigido a pacientes pluripatológicos y hubieran utilizado este tipo de herramientas, con el mismo esfuerzo, se habrían detectado un mayor número de inadecuaciones, que una vez corregidas, habrían conducido a una menor frecuentación.

## Bibliografía

1. Gorgas Torner MQ, Pàez Vives F, Camós Ramió J, de Puig Cabrera E, Jolonch Santasusagna P, Homs Peipoch E, et al. Programa de atención farmacéutica integrada en pacientes con enfermedades crónicas. *Farm Hosp.* 2012;36:229-39.
2. Ollero Baturone M, Sanz-Amores R, Padilla-Marin C, et al. Plan Andaluz de Atención Integrada a Pacientes con Enfermedades Crónicas 2012/2016. Consejería de Salud. Junta de Andalucía. 2012. (citado: 01/10/2012). Disponible en: [http://www.opimec.org/media/files/Plan\\_Andaluz\\_Enfermedades\\_Cronicas\\_2012-2016\\_V03.pdf](http://www.opimec.org/media/files/Plan_Andaluz_Enfermedades_Cronicas_2012-2016_V03.pdf)
3. Murray MD, Young J, Hoke S, Tu W, Weiner M, Morrow D, et al. Pharmacist intervention to improve medication adherence in heart failure: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2007;146:714-25.
4. Murray MD, Ritchey ME, Wu J, Tu W. Effect of a pharmacist on adverse drug events and medication errors in outpatients with cardiovascular disease. *Arch Intern Med.* 2009;169:757-63.
5. NHS Lothian Pharmacy Strategy 2009 to 2012, Version 1.1, January 2010.
6. Patterson SM, Hughes C, Kerse N, Cardwell CR, Bradley MC. Interventions to improve the appropriate use of polypharmacy for older people. *The Cochrane Collaboration.* 2012.
7. Santos Ramos B, Otero López MJ, Galván Banqueri M, Alfaro Lara ER, Vega Coca MD, Nieto Martín MD, et al. Modelos de atención al paciente pluripatológico y el papel de la Farmacia Hospitalaria. *Farm Hosp.* Aceptado, en prensa 2012.
8. Galindo-Ocaña J, Ortiz-Camúñez Mde L, Gil-Navarro MV, Porras EG, Bernabeu-Wittel M, Santos-Ramos B. Disability as a barrier to drug adherence in polypharmaceutical patients: role of main carer. *Rev Clin Esp.* 2010;210:221-6.
9. Galindo-Ocaña J, Gil-Navarro MV, García-Morillo JS, Bernabeu-Wittel M, Ollero-Baturone M, Ortiz-Camúñez MA. Drug-drug interactions in multicentre polypharmaceutical polymedicated patients. *Rev Clin Esp.* 2010;210:270-8.
10. Alfaro Lara ER, Vega Coca MD, Galván Banqueri M, Marin Gil N, Nieto Martín MD, Pérez Guerrero C, et al. Selection of tools for reconciliation, compliance and appropriateness of treatment in patients with multiple chronic conditions. *European Journal of Internal Medicine.* 2012;23:506-12.

B. Santos-Ramos<sup>1\*</sup>, M. Galván-Banqueri<sup>1</sup> y M. Ollero-Baturone<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Gestión Clínica de Farmacia Hospitalaria, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla. <sup>2</sup>Unidad de Gestión Clínica de Atención Médica Integral, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [bernardo.santos.sspa@juntadeandalucia.es](mailto:bernardo.santos.sspa@juntadeandalucia.es)  
(B. Santos Ramos)

Recibido el 24 de octubre de 2012; aceptado el 27 de diciembre de 2012.

DOI: 10.7399/FH.2013.37.1.146

## NORMAS DE PUBLICACIÓN EN LA REVISTA

### Política editorial

La revista *Farmacia Hospitalaria* es el órgano de expresión científica de la Sociedad Española de *Farmacia Hospitalaria* (SEFH). 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.

La secretaria de la revista, en nombre del director, acusará recibo de todos los artículos que se envíen para su publicación. Todos los manuscritos se someterán a un proceso estandarizado de revisión anónima "por pares", entre profesionales de la propia especialidad y de otras disciplinas. Los autores recibirán el informe de los revisores, que también será anónimo, y al que deberán contestar de acuerdo con las normas que se les indiquen. Posteriormente se confirmará la aceptación del manuscrito. En todo caso, el comité de redacción se reserva el derecho de rechazar los originales que no juzgue apropiados, así como proponer las modificaciones que considere oportunas. Excepcionalmente, las cartas al director pueden ser aceptadas directamente por el comité de redacción. Los autores que consideren muy importante la rápida publicación de su trabajo deberán indicarlo expresamente en la carta de presentación, justificándolo adecuadamente. A juicio de la dirección de la revista estos trabajos tendrán un proceso de revisión preferente. Los autores pueden solicitar en cualquier momento a la dirección de la revista información sobre el estado actual del proceso de revisión de su manuscrito. Los juicios y opiniones emitidos en los artículos, así como los posibles errores o falsedades, son responsabilidad exclusiva de los autores.

### Adherencia a recomendaciones generales

*Farmacia Hospitalaria* se adhiere a los *Requisitos de uniformidad para manuscritos enviados a revistas biomédicas: escribir y editar para publicaciones biomédicas* elaborados por el Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, en su actual edición de octubre de 2005, cuyo texto oficial se encuentra disponible en: <http://www.icmje.org/> Una traducción al español de la versión de 2004 de estas recomendaciones se encuentra publicada en nuestra revista, en *Farm Hosp.* 2005;29:191-208 (<http://www.sefh.es/fh2005/n3/8.pdf>)

*Farmacia Hospitalaria* se adhiere también a otras recomendaciones, como son:

- *Instrucciones para los autores y Recomendaciones dirigidas a revisores y editores de revistas científicas para la evaluación de artículos sobre casos y series de casos de sospecha de reacciones adversas a medicamentos*, promovidas por el Sistema Español de Farmacovigilancia, cuyo texto completo puede encontrarse en *Farm Hosp.* 2004;28:314-20 (<http://www.sefh.es/fh2004/n5/2.pdf>)
- *Recomendaciones para la redacción de artículos de farmacoeconomía*, elaboradas por el Consenso sobre Criterios en Economía de la Salud, que están disponibles en: Evers S, Goossens M, De Vet H, Van Tulder M, Arment A. Criteria list for assessment of methodological quality of economic evaluations: Consensus on Health Economic Criteria. *Int J Technol Assess Health Care* 2005;21(2):240-54.
- *Recomendaciones para la elaboración de revisiones sistemáticas* contenidas en *The Cochrane Reviewers' Handbook*, versión 4.2.2 de marzo de 2004, y que están disponibles en <http://www.cochrane.dk/cochrane/handbook/hbook.htm>

### Derechos de reproducción

Todos los originales 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 reproducción, distribución, traducción y comunicación pública (por cualquier medio o soporte sonoro, audiovisual o electrónico) de su trabajo. Para ello se firmará una carta de cesión de derechos en el momento del envío del trabajo a través del sistema online de gestión de manuscritos.

### Responsabilidad ética

*Originalidad de los trabajos.* No se aceptarán trabajos publicados anteriormente ni presentados al mismo tiempo en otra revista. Se aceptarán trabajos presentados previamente como comunicación a congresos siempre que ésta haya sido parcial y el trabajo desarrolle o extienda el objeto de la investigación.

También podrán admitirse trabajos que hayan sido publicados parcialmente (por ejemplo: la metodología empleada, parte de los resultados, la revisión bibliográfica previa, etc.), siempre que la publicación preliminar se haga constar claramente en la carta de presentación, se cite en el texto dicha publicación y, a juicio del comité de redacción, se demuestren estas condiciones de publicación parcial.

*Adherencia a recomendaciones éticas internacionales.* *Farmacia Hospitalaria* entiende que los autores aceptan la responsabilidad ética definida por el Comité Internacional de Revistas Médicas (en <http://www.icmje.org/index.html#ethic>).

Cuando se presenten estudios realizados en seres humanos, deberá indicarse que han sido sometidos a revisión por el Comité Ético de Investigación Clínica correspondiente y en todo caso se garantizará el cumplimiento de la Declaración de Helsinki de 1975, con las sucesivas revisiones hasta Tokio 2004, disponibles en: <http://www.wma.net/SP/policy/b3.htm>. En especial se deberá informar que los datos de pacientes se han obtenido tras la firma de un consentimiento informado cuando éste sea necesario. Del mismo modo, los autores deberán declarar que se han seguido los protocolos establecidos por sus respectivos centros sanitarios para acceder a los datos de las historias clínicas a los fines de poder realizar este tipo de publicación con finalidad de investigación/divulgación para la comunidad científica.

Cuando se presenten trabajos que analicen sospechas de reacciones adversas, deberá indicarse que tales han sido comunicadas al Sistema Español de Farmacovigilancia u organismos equivalentes de otros países.

*Conflicto de intereses.* Si, para la realización del trabajo por publicar, se hubiese recibido una beca u otro tipo de ayuda por parte de una fundación, sociedad, organismo o empresa, o cuando los autores tengan alguna relación con cualquier entidad pública o privada de la que pueda derivarse un conflicto de intereses, deberán comunicarlo detalladamente en el apartado a tal efecto del sistema online de envío de manuscritos. Igualmente, deberán comunicar expresamente la ausencia de conflicto si ese fuera el caso. Deberán indicar en la página del título (ver más abajo) la formulación concreta que proponen para que este conflicto de intereses sea comunicado a los lectores en caso de aceptación.

*Autoría.* *Farmacia Hospitalaria* entiende que la lista de autores del artículo cumple las especificaciones de los *Requisitos de uniformidad para manuscritos enviados a revistas biomédicas: escribir y editar para publicaciones biomédicas*, en particular que sólo figuran como autores personas que hayan contribuido intelectualmente de forma sustancial al desarrollo del trabajo. Opcionalmente, los autores pueden indicar al final del trabajo las responsabilidades o contribuciones de cada uno de ellos.

### Secciones de la revista

*Farmacia Hospitalaria* publica los siguientes tipos de artículos: editorial, original, original breve, revisión, artículo especial y carta al director. Los artículos de opinión se publicarán como editoriales o en la sección de artículos especiales a juicio del director.

*Editoriales.* Pueden ser de carácter científico o de carácter profesional referentes a aspectos actuales de la *farmacia hospitalaria* o de la terapéutica en general. La extensión máxima será de 1.500 palabras. Se admitirán un máximo de 4 autores y 10 citas bibliográficas. De forma excepcional se admitirá una tabla o figura.

Si el editorial no es por encargo, se recomienda consultar previamente con el director de la revista.

*Originales.* Los originales son trabajos de investigación que verifican hipótesis, comparan alternativas o llegan a cualesquiera resultados que aumenten el conocimiento científico, bien de opciones farmacoterapéuticas, bien cualquier otro aspecto de la práctica de la *farmacia hospitalaria*. La extensión máxima recomendada es de 3.000 palabras y se admitirán hasta un máximo de 10 tablas o figuras. Es aconsejable que el número de firmantes no sea superior a 6. Se incluirán 30 referencias bibliográficas como máximo.

*Originales breves.* En este tipo de artículo se incluyen los trabajos de investigación original que por sus características pueden ser publicados en forma más abreviada y rápida. Por ejemplo:

- Comunicaciones de nuevos acontecimientos adversos a medicamentos, nuevas interacciones, efectos paradójicos, comportamientos farmacocinéticos atípicos, evaluación de la efectividad de tratamientos o cualquier otra investigación basada en un número reducido de casos. Excepcionalmente un solo caso cuando su interés lo justifique.
- Descripción de fórmulas magistrales y la evaluación de su eficacia.
- Cualquier otra investigación cuya comunicación efectiva no requiera gran extensión.

Estos trabajos, en general deberán estructurarse como un artículo original (ver más arriba), con una extensión máxima de 1.500 palabras, hasta 20 referencias bibliográficas y no más de 3 tablas o figuras. El número máximo de firmantes será de 6.

*Revisiones.* Sin perjuicio de que cualquier revisión de calidad pueda ser publicada, se publicarán preferentemente las revisiones evaluativas frente a las meramente descriptivas. Las revisiones sistemáticas serán preferidas a las revisiones literarias. Las revisiones de mayor interés para la revista serán aquellas que se centran en la farmacoterapia de algún proceso patológico o un aspecto parcial de éste, en un grupo de fármacos, o aquellas revisiones sobre aspectos de organización, logísticos o tecnológicos de la *farmacia hospitalaria*. Se recomienda consultar con el director de la revista la idoneidad de una revisión cuando se dude de su interés o novedad. Serán de especial interés las revisiones de terapias en investigación, que se acompañen de literatura actualizada y relevante.

Se considerarán prioritarias para su publicación aquellas revisiones que aporten como mínimo una tercera parte de sus citas bibliográficas de trabajos publicados en los 3 años anteriores.

La extensión máxima recomendada es de 7.000 palabras. Se admitirá un total de 19 tablas o figuras. Es aconsejable que el número de firmantes no sea superior a 6. Se incluirán cuantas referencias bibliográficas sean necesarias. Las revisiones sistemáticas que utilicen el metaanálisis como método de evaluación conjunta de las evidencias serán consideradas como artículos originales.

*Artículos especiales.* Estos trabajos, en general, deberán estructurarse como un artículo original (ver más arriba), deberán tener una extensión máxima de 1.500 palabras, hasta 20 referencias bibliográficas y no más de 3 tablas o figuras. El número máximo de firmantes será de 6. Entran en este apartado aquellos artículos que no se adaptan a ninguna de las otras categorías.

*Cartas al director.* Tiene cabida en esta sección cualquier aportación breve que comente:

- Casos clínicos que describen nuevos acontecimientos adversos a medicamentos, nuevas interacciones, efectos paradójicos, comportamientos farmacocinéticos atípicos, evaluación de la efectividad de tratamientos o cualquier otro hallazgo basado en un caso.
- Comentarios sobre una publicación previamente aparecida en la revista. Tendrán preferencia y se publicarán de forma más rápida las cartas que hagan referencia a artículos aparecidos en el número anterior.
- Comentarios sobre la línea editorial de la revista, el desarrollo de la especialidad, cuestiones relativas al sistema sanitario, a la investigación y al desarrollo de nuevos fármacos, o a noticias de actualidad científica, siempre que tengan un claro interés para la *farmacia hospitalaria*.

Las cartas tendrán una extensión máxima de 1.000 palabras, pudiéndose incluir una tabla o figura. El número de citas bibliográficas se limita a 8, y el de autores, a 4.

## NORMAS DE PRESENTACIÓN

### 1. Procedimiento de envío de manuscritos

Los manuscritos deben remitirse por vía electrónica a través de la dirección web <http://farmaciahospitalaria.gro-paoulamedica.com>, donde se encuentra toda la información necesaria para realizar el envío. A través de esta página web también podrá realizar un seguimiento del estado del artículo. Los artículos se introducirán en el sistema en varios archivos, correspondientes a la primera página, el cuerpo del manuscrito (que incluirá resumen y palabras clave, abstract y key words, introducción, métodos, resultados, discusión, bibliografía, tablas y pies de figura) y las figuras. En el sistema de envío online encontrará instrucciones más detalladas. Siempre que, en el proceso de revisión "por pares", se sugiera efectuar modificaciones en los artículos, los autores deberán remitir junto a la nueva versión del artículo una explicación detallada de las modificaciones realizadas, las sugeridas tanto por los informes de los expertos consultados como por la dirección de la revista.

Los autores deberán acompañar el manuscrito de una carta de presentación, que podrán introducir en el apartado "Comentarios al Editor" del sistema online de envío de manuscritos. La carta de presentación debe indicar:

- El tipo de artículo y la sección de la revista en que se desea publicar el trabajo, sin perjuicio de la decisión final del director de la revista.
- Que el trabajo no ha sido publicado previamente, que ha sido publicado parcialmente o que ha sido comunicado previamente a un congreso. En los últimos supuestos deben adjuntar referencia completa que permita su localización. Una breve declaración en este sentido deberá ser incluida también en la página del título.
- Que el trabajo no se encuentra en proceso de revisión en ninguna otra revista.
- Que se han obtenido las adecuadas autorizaciones para la reproducción de material ya publicado (si es el caso) y que se entregarán a la editorial toda vez que el trabajo haya sido aceptado para publicación.
- Indicación y justificación de la necesidad de un proceso rápido de publicación por la especial actualidad de la investigación o la rápida obsolescencia de los datos.

Los autores deberán cumplimentar en el sistema online de envío de manuscritos el cuestionario sobre los posibles conflictos de intereses, si los hubiera, o la no existencia de los mismos.

Es necesario que los autores guarden una copia del material que envían. Los autores recibirán un acuse de recibo del manuscrito enviado.

### 2. Presentación general del manuscrito

Los manuscritos deberán estar escritos en español o en inglés, en un procesador de texto de amplio uso, preferentemente Microsoft Word, en formato de papel tamaño DIN A4, con márgenes de 2,5 cm a cada lado. Las páginas deben estar numeradas en el margen superior derecho, comenzando con la página del título. El manuscrito estará escrito a doble espacio con un tipo de letra de 11 caracteres por pulgada. No está permitido usar programas de gestión de bibliografía. Las abreviaturas se introducirán tras el término completo al que representa en el primer uso en el artículo. Se deben evitar las abreviaturas en el título y en el resumen.

Para denominar los medicamentos, se utilizará el nombre genérico o DCI (Denominación Común Internacional). El nombre comercial del medicamento sólo se empleará cuando su especificación resulte justificada. Para denominar los procesos patológicos, se utilizará la Clasificación Internacional de Enfermedades en su más reciente versión. Se recomienda la redacción del artículo en estilo impersonal, en un lenguaje claro y

preciso, ordenando las ideas o afirmaciones de manera lógica y avanzando de lo más general a lo más específico. Se considerará como muy importante no duplicar los datos en el texto y en las tablas o figuras, así como no repetir los resultados en la discusión. La revista *Farmacia Hospitalaria* no establece una sección de conclusiones en ninguna de las modalidades de trabajos que publica. Para garantizar el anonimato en el proceso de revisión, ni los autores ni el centro de investigación deberán estar identificados en el texto. Es preceptivo dividir claramente los trabajos en apartados. *Farmacia Hospitalaria* se ha dotado del siguiente esquema:

- **Originales y originales breves:** introducción, método, resultados, discusión.
- **Revisiones:** en el caso de revisiones sistemáticas, se recomienda el mismo esquema que para los originales. En el caso de revisiones tradicionales, el texto puede ser libre.
- **Cartas al director con casos:** introducción, descripción del caso, comentario.
- **Cartas al director sin casos:** texto libre.

Cada una de las secciones siguientes debe empezar en página nueva: página del título; resumen y palabras clave; texto del artículo; agradecimientos; bibliografía; tablas, figuras; pies de las tablas y de las figuras. Siempre que, en el proceso de revisión "por pares", se sugiera efectuar modificaciones en los artículos, los autores deberán remitir en formato electrónico, junto a la nueva versión del artículo, una carta en la que se expongan de forma detallada las modificaciones realizadas, las sugeridas tanto por los informes de los expertos consultados como por la dirección de la revista. Además de la carta, para agilizar el trabajo de los revisores, es conveniente identificar los textos modificados, por ejemplo, en distinto color o con diferente tipo de letra. Se sugiere usar la herramienta de control de cambios de los procesadores de texto.

### 3. La página del título

Contendrá el título del trabajo, los autores y su filiación, el autor responsable del manuscrito y su dirección, el reconocimiento de cualquier beca o soporte económico, y los conflictos de intereses y los agradecimientos, si los hubiera.

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

Los autores podrán aparecer con uno o dos apellidos. Posteriormente y en línea inferior, se indicará(n) el(l)os servicio(s) a los que pertenecen y la(s) institución(iones) correspondiente(s).

Cuando la autoría correspondiera a un grupo, el artículo podrá ser publicado sin autores, citando como tal el nombre del propio grupo. En el caso que aparezcan autores concretos en representación de un grupo, se aconseja que figure un mínimo de tres firmantes y un máximo de seis, seguidos de la denominación del grupo. El resto de los participantes figurarán en un *addendum*.

*Farmacia Hospitalaria* recomienda a los autores que definan su "apellido bibliográfico" mediante el uso de un solo apellido o de los dos apellidos unidos por un guión, para evitar confusiones en las bases de datos bibliográficas internacionales. Aquellos autores que envíen el manuscrito con dos apellidos deben tener en cuenta que *Farmacia Hospitalaria* publicará los dos apellidos en la cabecera del artículo y enviará a las bases de datos en las que está indexada la referencia con los dos apellidos, no haciéndose responsable de las posibles confusiones en la citación posterior del autor. El autor responsable de la correspondencia deberá estar claramente indicado, junto a su dirección profesional o particular completa, incluyendo número de teléfono y correo electrónico. La dirección postal y electrónica figurarán en la primera página del artículo si fuera publicado. La declaración de publicación preliminar deberá indicar la revista o congreso en que tuvo lugar. Toda o en parte será publicada en la cabecera del artículo si finalmente es publicado.

Cuando se considere necesario se citará en un apartado agradecimientos a las personas, los centros o las entidades que hayan colaborado o apoyado la realización del trabajo.

### 4. La página del resumen

Resumen. Excepto las cartas al director, todo trabajo original debe acompañarse de un resumen estructurado en el mismo idioma en el que se envía el resto del trabajo, que no exceda las 150 palabras para los originales breves y 250 para el resto. Por resumen estructurado se entiende aquel que está estructurado en secciones. En *Farmacia Hospitalaria* las secciones del resumen son: objetivo, método, resultados, conclusiones. El resumen se debe caracterizar por: 1) poder actuar como sustituto del texto si no se dispusiera de él; 2) estar desarrollado en términos concretos, mencionando los puntos esenciales del artículo; 3) no incluir citas bibliográficas, materiales o datos no mencionados en el texto; 4) en el resumen no deberán utilizarse abreviaturas. En la publicación definitiva, el artículo contará con una traducción fidedigna del resumen al idioma inglés o español. El autor puede elegir entre enviar la traducción o delegarla en la redacción de la revista.

Palabras clave. Debajo del resumen se incluirán de tres a diez palabras clave que identificarán el contenido del trabajo para su inclusión en índices y bases de datos. Se recomienda utilizar los términos del Medical Subject Headings (MeSH) de Index Medicus disponibles en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=mesh>

### 5. El texto

a) **Introducción.** Será lo más breve posible, tratando de justificar la necesidad del trabajo que se presenta. Conviene centrar el problema con datos actuales. Deberá citarse solamente la bibliografía indispensable. 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.

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

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

d) **Discusión.** Debe interpretar los resultados, resaltando los aspectos nuevos e importantes del estudio y las conclusiones que de ellos se derivan. Debe relacionar las observaciones que se describen con otros estudios pertinentes. Los autores pueden exponer sus propias opiniones sobre el tema. Se debe discutir: 1) el significado y la aplicación práctica de los resultados; 2) las consideraciones sobre una posible inconsistencia de la metodología y las razones por las cuales pueden ser válidos los resultados; 3) la relación con publicaciones similares y comparación en las áreas de acuerdo y desacuerdo; y 4) las indicaciones y directrices para futuras investigaciones. Por otra parte, debe evitarse que la discusión se convierta en una revisión del tema y que se repitan los conceptos que hayan aparecido en la introducción. Tampoco deben repetirse los resultados del trabajo. Se evitarán las afirmaciones gratuitas y las afirmaciones no apoyadas en los datos.

### 6. Tablas y figuras

Las tablas se presentarán en hojas aparte que incluirán: a) numeración de la tabla con números arábigos, que se citará en el texto en orden correlativo; b) título de la tabla en la parte superior y abreviaturas o siglas en la parte inferior; y c) una sola tabla por hoja. Cada columna debe llevar un encabezamiento. Si una tabla ocupa más de una hoja, se repetirán los encabezamientos en las hojas siguientes. El contenido deberá ser autoexplicativo y los datos que se incluyan no deben repetirse ni en el texto ni en otras tablas o figuras. La revista admitirá tablas que ocupen hasta un máximo de una página de *Farmacia Hospitalaria*. Por tanto, en el caso de tablas muy extensas, se dividirán en varias partes, indicando en cada una de ellas que se trata de una

continuación. Cuando se haya efectuado un estudio estadístico, se indicará a pie de tabla la técnica empleada y el nivel de significación, si no se hubiera incluido en el texto de la tabla.

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

### 7. La bibliografía

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

Igualmente, se valorará la cita de trabajos relacionados con el tema de la investigación publicados previamente en la revista *Farmacia Hospitalaria*. Se evitará, en lo posible, la inclusión de referencias bibliográficas de libros de texto y actas de reuniones. Sólo deben referirse documentos consultados. La autenticidad de las citas bibliográficas es responsabilidad exclusiva de los autores.

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 «en prensa».

**Formato.** El formato y estilo de citación debe seguir rigurosamente los *Requisitos de uniformidad para manuscritos enviados a revistas biomédicas: escribir y editar para publicaciones biomédicas* en su actual edición de octubre de 2005, cuyo texto oficial se encuentra disponible en: <http://www.icmje.org/>. Este documento remite, a su vez, al estilo estándar ANSI adoptado por la Biblioteca Nacional de Medicina (National Library of Medicine) de los Estados Unidos de Norteamérica para sus bases de datos. Los autores deberían consultar la siguiente dirección web: [http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform\\_requirements.html](http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html) La no adecuación a estos requerimientos supondrá el rechazo del trabajo para su publicación.

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 títulos, las citas de revistas en castellano sí las llevarán. Ejemplos de requisitos de citación bibliográfica:

1. **Artículo original estándar publicado en una revista:** En el caso de revistas con doble publicación (español e inglés, por ejemplo), se elegirá la cita en español: Alfonso F, Bermejo J, Segovia J. Guías europeas de práctica clínica en *Revista Española de Cardiología*. ¿Hacia una completa "globalización" de la asistencia cardiovascular? *Rev Esp Cardiol* 2004;57:1000-2.

• Se citarán los autores españoles con uno o 2 apellidos según la cita original. Si los autores exceden de 6, sólo se listarán los 6 primeros seguidos de la expresión et al. (Nota: en MedLine se citan todos los autores): Pinto Blanco M, Delgado Sánchez O, Escrivá Torralva A, Crespi Monjo M, Ventayol Bosch P, Puigventós Latorre F, et al. Estudio prospectivo y comparativo para evaluar el impacto de la referencia farmacéutica en la promoción de la terapia secuencial con fluoro-quinolonas. *Farm Hosp*. 2004;28:419-25.

• Si la autoría se atribuye a una institución o a un grupo de trabajo, se colocará el nombre de tal institución o grupo: Grupo GAUME. Análisis de la prescripción de fármacos antiulcerosos en los hospitales del Servicio Andalúz de Salud. *Farm Hosp*. 1995;19:205-14.

• Si existen autores, pero están en representación de una institución, se colocarán ambos: Codina Jané C, Tuset Creus M, Ibarra Barrueta O, Delgado Sánchez O, Moranco Echevarría O, García Díaz B, en representación del grupo VIH de la SEFH. Evaluación de un programa de atención farmacéutica dirigido a mejorar la adherencia al tratamiento antirretroviral. *Farm Hosp*. 2004;28 Supl 1:19-26. El nombre de la revista se adecuará a las abreviaturas definidas por NLM en el tesoro de revistas de MedLine. En el caso de revistas que no tienen un número de páginas correlativo en cada volumen, deberá especificarse el número de la revista entre paréntesis. La primera página se pondrá completa y la segunda sólo indicará el dígito que cambia respecto a la primera: Halpern SD, Ubel PA, Caplan AL. Solid-organ transplantation in HIV-infected patients. *N Engl J Med*. 2002;347:284-7.

• Cuando el artículo pertenezca a un suplemento, se colocará el número del suplemento tras el volumen; Ibarra Barrueta O, Martínez Bengoechea MJ, Illaró Uranga A, Lertxun-di Etxebarria U, Iglesias Lambarrí A, Santos Ibañez A. Simplificación con lamivudina, zidovudina y abacavir: repercusión sobre la adherencia, resultados clínicos e impacto económico. *Farm Hosp*. 2004;28 Supl 1:27-33.

2. **Libros u otras monografías:** Si se trata de un libro colectivo, se citará a los editores o compiladores como si se tratara de autores pero seguidos de la palabra editores: Santos B, Guerrero MD, editores. Administración de medicamentos: teoría y práctica. Madrid: Díaz de Santos; 1992. Si el autor es una organización, se procederá como en los artículos de revistas. En el caso de que la ciudad exista en varios países, se indicará el país entre paréntesis. Por ejemplo: Córdoba (Argentina): Royal Adelaide Hospital; University of Adelaide, Department of Clinical Nursing. Compendium of nursing research and practice development, 1999-2000. Adelaide (Australia): Adelaide University; 2001.

3. **Comunicaciones a congresos:** Si la comunicación está publicada en una revista de resúmenes, se citará como un artículo.

• Si la comunicación está publicada en un libro de resúmenes, se citará de manera similar al formato de un capítulo de un libro.

4. **Documentos o informes:** Cuando están publicados por una institución o una agencia: Yen GG (Oklahoma State University, School of Electrical and Computer Engineering, Stillwater, OK). Health monitoring on vibration signatures. Final report. Arlington (VA): Air Force Office of Scientific Research (US), Air Force Research Laboratory; 2002 Feb. Report No.: AFRLSRBLR20123. Contract No.: F496209810049.

• Citas de leyes: Public law: Veterans Hearing Loss Compensation Act of 2002, Pub. L. No. 107-9, 115 Stat. 11 (May 24, 2001). Unenacted bill: Healthy Children Learn Act, S. 1012, 107th Cong., 1st Sess. (2001). Code of Federal Regulations: Cardiopulmonary Bypass Intracardiac Suction Control, 21 C.F.R. Sect. 870.4430 (2002). Hearing: Arsenic in Drinking Water: An Update on the Science, Benefits and Cost: Hearing Before the Subcomm. on Environment, Technology and Standards of the House Comm. on Science, 107th Cong., 1st Sess. (Oct. 4, 2001).

5. **Publicaciones electrónicas:**

**Artículo en Internet:** Se trata de revistas editadas en Internet. Se cita como un artículo normal. Puede tener o no tener páginas (el del ejemplo no tiene páginas): Abood S. Quality improvement initiative in nursing homes: the ANA acts in an advisory role. *Am J Nurs*. 2002; 102(6) [citado 12-09-2002]. Disponible en: <http://www.nursingworld.org/AJN/2002/june/Wawatch.htm>

• **Documento o informe en Internet:** Foley KM, Gelband H, editores. Improving palliative care for cancer [monografía en Internet]. Washington: National Academy Press; 2001 [citado 09-07-2002]. Disponible en: <http://www.nap.edu/books/0309074029/html/>

• **Página Web o una parte de ella:** American Medical Association. Chicago: The Association; 19952002 [citado 12-08-2002]. AMA Office of Group Practice Liaison. Disponible en: <http://www.ama-assn.org/ama/pub/category/1736.html>

• **Base de datos en Internet:** Open database: Who's Certified [Base de datos en Internet]. Evanston (IL): The American Board of Medical Specialists [citado 08-03-2001]. Disponible en: <http://www.abms.org/newsearch.asp>