

Editorial

- 345 **Copago en la Farmacia de Hospital**
M.ª Jesús Lamas Díaz, Olga Delgado Sánchez y José Luis Poveda Andrés
- 348 **Retos y oportunidades del envejecimiento y la cronicidad para el farmacéutico de hospital**
M. Isabel Genua y Alexander Ferro

Originales

- 351 **Procesos infecciosos durante el primer año de tratamiento con antagonistas del factor de necrosis tumoral**
J. Gulín Dávila y M. A. González-Gay
- 358 **Eficiencia del inicio con ambrisentan frente a bosentan en el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar**
Guillermo Villa, Raúl Morano, Antonio Román y Joan Gil
- 366 **Análisis cuantitativo de la variabilidad del gasto farmacéutico en unidades de Dermatología**
David Moreno-Ramírez, Lara Ferrándiz, Gabriel Ramírez-Soto y M.ª Dolores Muñozerro
- 372 **Análisis de la prescripción de oxigenoterapia continua domiciliaria tras intervención farmacéutica**
E. Quintero Pichardo
- 383 **Potenciales interacciones medicamentosas en pacientes con sepsis internados en la unidad de terapia intensiva**
R. A. Caribé, G. R. Chaves, J. D. Pocognoni e I. A. Souza
- 388 **Assessment of new drugs in a tertiary hospital using a standardized tool**
J. González-Bueno, E. Chamorro-de-Vega, E. R. Alfaro-Lara, M. Galván-Banqueri y B. Santos-Ramos
- 394 **Evaluación de la utilización de los antagonistas de los receptores de la angiotensina II en hipertensión arterial**
S. Peña Cabia, I. Ricote Lobera, B. Santos Mena, F. J. Hidalgo Correas, B. Climent Florez y B. García Díaz
- 399 **Estudio observacional retrospectivo de la utilización de omalizumab en el tratamiento del asma grave persistente**
Núria Padullés Zamora, Dolores Comas Sugañes, Nadia Méndez Cabaleiro, Anna Figueras Suriol y Ramon Jodar Masanes
- 406 **El visado en un hospital de tercer nivel**
S. Martínez-Jiménez, A. Lluch-Colomer, T. Desongles-Corrales, D. Bernal-González, M. D. Santos-Rubio, E. R. Alfaro-Lara y M. Galván-Banqueri

Revisión

- 412 **Revisión de la administración por sonda nasogástrica o gastrostomía de fármacos para patologías víricas: VIH, VHB y VHC**
José Javier Arenas Villafranca, Miriam Nieto Guindo, Rocío Romero Domínguez, Begoña Tortajada Goitia y Vicente Faus Felipe

Casos clínicos

- 419 **Eltrombopag en trombocitopenia secundaria al tratamiento de la hepatitis C crónica: análisis de dos casos**
Beatriz Guglieri-López, José Manuel Ventura-Cerdá, Jorge Carmena-Carmena y Mónica Climente-Martí
- 421 **Toxicodermia por bendamustina: elaboración de un protocolo de desensibilización**
C. Sangrador Pelluz, M. M. Luis Hidalgo, M. Martínez García, M. D. Pérez-Serrano Lainosa y E. Soler Company

Cartas al Director

- 424 **El legado de McHutchison y la adherencia en la hepatitis C**
Olatz Ibarra Barrueta
- 426 **Oclusión arterial asociada a la interacción entre ritonavir y ergotamina en paciente VIH**
R. Collado Borrell, S. Sanz Márquez y M. Pérez Encinas
- 428 **Ponatinib: nueva alternativa para el tratamiento de la leucemia mieloide crónica resistente**
Cristina Camañas-Troyano, Cristina Calderón-Acedos, María del Carmen Moriel-Sánchez y María Segura-Bedmar





Farmacia HOSPITALARIA

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

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

Directora

Dra. Guadalupe Piñeiro Corrales

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

D. Miguel Ángel Calleja Hernández

Comité Asesor

Dra. M^a 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^a 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



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

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 prentas 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

www.grupoaulamedica.com

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^a 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^a 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 5.
Septiembre-Octubre 2013

Editorial

- 345 Copago en la Farmacia de Hospital
M.^a Jesús Lamas Díaz, Olga Delgado Sánchez y José Luis Poveda Andrés
- 348 Retos y oportunidades del envejecimiento y la cronicidad para el farmacéutico de hospital
M. Isabel Genua y Alexander Ferro

Originales

- 351 Procesos infecciosos durante el primer año de tratamiento con antagonistas del factor de necrosis tumoral
J. Gulín Dávila y M. A. González-Gay
- 358 Eficiencia del inicio con ambrisentan frente a bosentan en el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar
Guillermo Villa, Raúl Morano, Antonio Román y Joan Gil
- 366 Análisis cuantitativo de la variabilidad del gasto farmacéutico en unidades de Dermatología
David Moreno-Ramírez, Lara Ferrándiz, Gabriel Ramírez-Soto y M.^a Dolores Muñozerro
- 372 Análisis de la prescripción de oxigenoterapia continua domiciliaria tras intervención farmacéutica
E. Quintero Pichardo
- 383 Potenciales interacciones medicamentosas en pacientes con sepsis internados en la unidad de terapia intensiva
R. A. Caribé, G. R. Chaves, J. D. Pocognoni e I. A. Souza
- 388 Evaluación de nuevos medicamentos en un hospital terciario mediante el empleo de una herramienta normalizada
J. González-Bueno, E. Chamorro-de-Vega, E. R. Alfaro-Lara, M. Galván-Banqueri y B. Santos-Ramos
- 394 Evaluación de la utilización de los antagonistas de los receptores de la angiotensina II en hipertensión arterial
S. Peña Cabia, I. Ricote Lobera, B. Santos Mena, F. J. Hidalgo Correas, B. Climent Florez y B. García Díaz
- 399 Estudio observacional retrospectivo de la utilización de omalizumab en el tratamiento del asma grave persistente
Núria Padullés Zamora, Dolores Comas Sugrañes, Nadia Méndez Cabaleiro, Anna Figueras Suriol y Ramon Jodar Masanes
- 406 El visado en un hospital de tercer nivel
S. Martínez-Jiménez, A. Lluch-Colomer, T. Desongles-Corrales, D. Bernal-González, M. D. Santos-Rubio, E. R. Alfaro-Lara y M. Galván-Banqueri

Sumario (cont.)

Volumen 37. Número 5.
Septiembre-Octubre 2013

Revisión

- 412 Revisión de la administración por sonda nasogástrica o gastrostomía de fármacos para patologías víricas: VIH, VHB y VHC
José Javier Arenas Villafranca, Miriam Nieto Guindo, Rocío Romero Domínguez, Begoña Tortajada Goitia y Vicente Faus Felipe

Casos clínicos

- 419 Eltrombopag en trombocitopenia secundaria al tratamiento de la hepatitis C crónica: análisis de dos casos
Beatriz Guglieri-López, José Manuel Ventura-Cerdá, Jorge Carmena-Carmena y Mónica Climente-Martí
- 421 Toxicodermia por bendamustina: elaboración de un protocolo de desensibilización
C. Sangrador Pelluz, M. M. Luis Hidalgo, M. Martínez García, M. D. Pérez-Serrano Lainosa y E. Soler Company

Cartas al director

- 424 El legado de McHutchison y la adherencia en la hepatitis C
Olatz Ibarra Barrueta
- 426 Oclusión arterial asociada a la interacción entre ritonavir y ergotamina en paciente VIH
R. Collado Borrell, S. Sanz Márquez and M. Pérez Encinas
- 428 Ponatinib: nueva alternativa para el tratamiento de la leucemia mieloide crónica resistente
Cristina Camañas-Troyano, Cristina Calderón-Acedos, María del Carmen Moriel-Sánchez y María Segura-Bedmar



Farmacia HOSPITALARIA

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

Contents

Volume 37. Number 5.
September-October 2013

Editorial

- 345 Co-payment ant the hospital pharmacy
M.^a Jesús Lamas Díaz, Olga Delgado Sánchez and José Luis Poveda Andrés
- 348 Challenges and opportunities of aging and chronicity for the hospital pharmacist
M. Isabel Genua and Alexander Ferro

Originals

- 351 Infectious events during the first year of treatment with an antagonist of the tumor necrosis factor
J. Gulín Dávila and M. A. González-Gay
- 358 Efficiency of initiation with ambrisentan versus bosentan in the treatment of pulmonary arterial hypertension
Guillermo Villa, Raúl Morano, Antonio Román and Joan Gil
- 366 Quantitative analysis of drug expenditures variability in dermatology units
David Moreno-Ramírez, Lara Ferrándiz, Gabriel Ramírez-Soto and M.^a Dolores Muñozerro
- 372 Prescription analysis of continuous home care oxygen therapy after intervention pharmaceutical
E. Quintero Pichardo
- 383 Potential drug interactions in patients with sepsis admitted to the intensive care unit
R. A. Caribé, G. R. Chaves, J. D. Pocognoni and I. A. Souza
- 388 Assessment of new drugs in a tertiary hospital using a standardized tool
J. González-Bueno, E. Chamorro-de-Vega, E. R. Alfaro-Lara, M. Galván-Banqueri and B. Santos-Ramos
- 394 Assessment of the utilization of angiotensin receptor blockers in hypertension
S. Peña Cabia, I. Ricote Lobera, B. Santos Mena, F. J. Hidalgo Correas, B. Climent Florez and B. García Díaz
- 399 Retrospective analysis of omalizumab in patients with severe allergic asthma
Núria Padullés Zamora, Dolores Comas Sugrañes, Nadia Méndez Cabaleiro, Anna Figueras Suriol and Ramon Jodar Masanes
- 406 Visa at a tertiary hospital
S. Martínez-Jiménez, A. Lluch-Colomer, T. Desongles-Corrales, D. Bernal-González, M. D. Santos-Rubio, E. R. Alfaro-Lara and M. Galván-Banqueri

Contents *(cont.)*

Volume 37. Number 5.
September-October 2013

Review

- 412 Review of enteral drugs administration for viral diseases: HIV, HBV and HCV
José Javier Arenas Villafranca, Miriam Nieto Guindo, Rocío Romero Domínguez, Begoña Tortajada Goitia and Vicente Faus Felipe

Clinical cases

- 419 Eltrombopag for the treatment of thrombocytopenia in patients with chronic hepatitis C: two case reports
Beatriz Guglieri-López, José Manuel Ventura-Cerdá, Jorge Carmena-Carmena and Mónica Climente-Martí
- 421 Toxicodermnia by bendamustine: development of a desensitization protocol
C. Sangrador Pelluz, M. M. Luis Hidalgo, M. Martínez García, M. D. Pérez-Serrano Lainosa and E. Soler Company

Letters to the editor

- 424 McHutchison's legacy and adherence in hepatitis C
Olatz Ibarra Barrueta
- 426 Arterial occlusion associated with interaction between ritonavir and ergotamine in HIV patient
R. Collado Borrell, S. Sanz Márquez and M. Pérez Encinas
- 428 Ponatinib: new option for the treatment of resistant chronic myeloid leukemia
Cristina Camañas-Troyano, Cristina Calderón-Acedos, María del Carmen Moriel-Sánchez and María Segura-Bedmar

EDITORIAL

Copago en la Farmacia de Hospital

M.^a Jesús Lamas Díaz, Olga Delgado Sánchez y José Luis Poveda Andrés

Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria.

El coste de la sanidad

A la máxima asumida de que *la salud no tiene precio* hay que añadir que *la sanidad tiene un alto coste* que hay que pagar, y que este pago lo hacemos entre todos. El que la asistencia sanitaria sea un derecho universal no implica que sea un derecho gratuito. Hasta aquí estamos de acuerdo.

La sanidad pública se paga entre todos mediante impuestos sobre la renta, cotizaciones y otros impuestos, como el impuesto del valor añadido a las compras. Esta forma de pago se realiza de forma distributiva: pagan más los que más cotizan respecto de los de menor renta, y también pagan más los sanos que los enfermos.

Cuando utilizamos un servicio sanitario, gran parte del gasto que generamos ya se ha pagado, y en ese momento no hay que pagar nada; en algún caso se paga una pequeña parte del coste mediante un «copago» por parte del paciente, cargo que, en este caso, recae sobre las personas enfermas.

Es sabido que las prestaciones gratuitas y sin conocimiento del precio puede disminuir la eficiencia debido a la falta de conciencia del coste que generan, y a generar un uso o consumo excesivo. En este sentido, el copago puede constituir una herramienta más que puede contribuir a la mejora de la eficiencia en algunos casos.

Desde aquí no se pretende juzgar si el copago sanitario es adecuado o no como sistema de financiación y eficiencia, sino analizar lo que implica su implantación en la dispensación de medicamentos en la Farmacia de Hospital, valorar qué aporta y a qué consecuencias conlleva, abriendo así un debate imprescindible en este momento

ante la publicación de la Resolución de 10 de septiembre de 2013, de la Dirección General de Cartera Básica de Servicios del Sistema Nacional de Salud y Farmacia, por la que se procede a modificar las condiciones de financiación de medicamentos incluidos en la prestación farmacéutica del Sistema Nacional de Salud mediante la asignación de aportación del usuario¹.

Análisis de su finalidad

Los mecanismos de copago en los servicios públicos, cumplen *tres finalidades* básicas²:

1. *Racionalizar el consumo* de determinados bienes y servicios públicos cuya oferta sea escasa o insuficiente para atender la demanda.
2. Proporcionar información sobre las *preferencias individuales* y la valoración de servicios.
3. Instrumento de *financiación* adicional de los servicios públicos.

¿Cumple el copago en la Farmacia de Hospital alguna de estas tres funciones? En nuestra opinión, no.

El posible efecto disuasorio que puede suponer el copago en la Oficina de Farmacia tiene escasa justificación en los medicamentos dispensados en la Farmacia de Hospital.

Esto se traduce en que no hay *riesgo moral* en las enfermedades graves objeto de nuestras consultas de farmacia, si no en el uso rutinario y no grave de la sanidad. Si no hay riesgo moral, no hay justificación para reducir la gratuidad a favor del copago².

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: maria.jesus.lamas.diaz@sergas.es (María Jesús Lamas Díaz)

Los medicamentos disponibles en los hospitales se someten, previamente a su utilización, a una evaluación exhaustiva y participativa de la evidencia que avala su efectividad y su seguridad, de forma que se garantice la disponibilidad de los medicamentos de más alto valor terapéutico y en los que el beneficio coste/efectividad sea más favorable.

Aquí, la resolución no es acorde con el criterio para establecer el copago según la relación coste/efectividad, considerando que el copago debe ser nulo para los medicamentos considerados esenciales y muy efectivos, y elevado para los medicamentos nuevos y más caros, pero igualmente efectivos que los primeros. Los medicamentos de dispensación en la Farmacia de Hospital están claramente entre los primeros.

Más bien al contrario, el copago puede considerarse una medida que puedan dificultar el acceso e imponer barreras al tratamiento, lo que sólo conllevará a una disminución de la adherencia a los tratamientos que invariablemente significará disminución o falta de eficacia, no logrando el objetivo de la salud que se pretende con la prescripción farmacológica.

Los medicamentos afectados son medicamentos de alto impacto económico que están sujetos a criterios de utilización según protocolos clínicos del hospital. Preocupa que la implantación del copago influya en la implantación y seguimiento de protocolos o algoritmos de tratamiento, modificando los estrictos principios de la Medicina Basada en la Evidencia por factores como el copago que deba aportar el paciente. En este caso, se priorizarían alternativas terapéuticas que carezcan de copago frente a otras líneas de tratamiento de mayor coste para el sistema sanitario; por ejemplo, la administración de terapias intravenosas en vez de medicamentos orales, o la utilización de un medicamento biológico más costoso frente a otro afecto por el copago, pero igualmente eficaz y de menor coste para el Sistema Público de Salud.

El uso eficiente de estos medicamentos se basa en disponer de criterios estrictos de prescripción, seguimiento y control de los mismos, así como en la prevención de efectos adversos, establecimiento de criterios de fallo terapéutico y de retirada de tratamientos que se establecen en las Comisiones de Farmacia y Terapéutica conjuntamente con los Servicios Clínicos, pero no en el copago por parte de los pacientes.

Uno de los criterios más comunes de diferenciación a la hora de establecer una aportación es el *tipo de problema de salud* para el que se indica el tratamiento farmacológico, pero este aspecto no se ha tenido en cuenta en la resolución que conlleva la aplicación del copago de forma discriminada en medicamentos utilizados en una misma patología, como los agentes biológicos; o aplicándose en una enfermedad infecciosa y no en otra. Este hecho crea problemas de inequidad, tanto por tipo de patología o tipo tumorales, como por medicamentos,

con el riesgo de que este hecho se utilice para el registro de medicamentos en condiciones que eviten el copago en los futuros registros. Es necesaria una revisión completa de los medicamentos dispensados en la Farmacia de Hospital en pacientes no ingresados a fin de establecer criterios homogéneos, no discriminatorios y que eviten la inequidad que conlleva la resolución.

La última razón que conlleva a la implantación del copago es la financiación adicional de la sanidad, pero el impacto que conlleva esta medida es ínfimo, estimándose en un 0,1% del gasto de medicamentos en el hospital.

Problemas de aplicabilidad

La aplicación de la resolución requerirá modificar los circuitos de atención a los pacientes en los hospitales. La resolución incorpora medicamentos tanto de Diagnóstico Hospitalario sin cupón precinto que los propios pacientes recogen y se administran en sus domicilios, como medicamentos que se administran en el propio hospital en unidades de Hospital de Día o gabinetes por parte del personal del hospital, en cuyo caso, no hay acto de dispensación. Se desconoce cómo será el circuito dispuesto, pero lo que sí es seguro es que aumentará el tiempo destinado a labores administrativas desde los Servicios de Farmacia Hospitalaria, penalizando la atención al paciente y las labores clínicas que lleven a la mejor selección del tratamiento.

La resolución no establece quién es el responsable del cobrar la aportación de los pacientes, y los Servicios de Farmacia Hospitalaria no están dotados para esta actividad. Se requiere la implantación de estructuras de cobro en un sistema público que no está habilitado para el mismo, lo que obligará a nuevas estructuras administrativas y de control durante el horario de atención a los pacientes.

Conclusiones

El derecho a la atención sanitaria debe estar unido a la asunción de responsabilidad individual relacionadas con la salud. La mayor protección social debe ir acompañada de la actuación responsable de los ciudadanos, en cuanto a evitar conductas de riesgo (tabaquismo, obesidad), o hacer un uso adecuado de los servicios (cumplimiento de tratamientos, acudir a citas programadas), y es importante obtener del paciente su participación y compromiso en el cumplimiento de los tratamientos, pero no deben sentir que la elección de la mejor opción terapéutica dependa de sus posibilidades económicas.

La selección de los tratamientos individuales, la elaboración de guías clínicas o protocolos terapéuticos, deben hacerse sobre la base de la Medicina Basada en la Evidencia y asumiendo la necesidad de buscar la máxima eficiencia; pero introducir las variables de «capacidad económica» del paciente, o «deseo por razones económicas» del paciente alteran el difícil equilibrio logrado hasta ahora en el manejo

de enfermedades tan complejas como las que son objeto del copago según esta resolución.

El copago en la Farmacia de Hospital no está justificado en su finalidad y presenta problemas importantes en su diseño y aplicabilidad. Las medidas que se tomen para mejorar el sistema sanitario en resultados en salud o financiación deberían ser medidas valoradas, contrastadas y basadas en un análisis serio de las consecuencias que derivan de las mismas.

Bibliografía

1. Resolución de 10 de septiembre de 2013, de la Dirección General de Cartera Básica de Servicios del Sistema Nacional de Salud y Farmacia, por la que se procede a modificar las condiciones de financiación de medicamentos incluidos en la prestación farmacéutica del Sistema Nacional de Salud mediante la asignación de aportación del usuario
- (2) Puig-Junoy, J. ¿Quién teme al copago?: El papel de los precios en nuestras decisiones sanitarias. Barcelona, 2012. ISBN: 978-8415070-23-8.

EDITORIAL

Retos y oportunidades del envejecimiento y la cronicidad para el farmacéutico de hospital

M. Isabel Genua y Alexander Ferro

Servicio de Atención Farmacéutica. Fundación Matia

En estos últimos años, desde el punto de vista de gestión sanitaria, el envejecimiento de la población se ha vivido desde la perspectiva del alto gasto que genera, medido en número de consultas de atención primaria, presencia en urgencias, porcentaje de los ingresos hospitalarios, consumo de fármacos, etc.¹

Recientemente esta visión está sufriendo un importante cambio de enfoque con las aportaciones que la comunidad científica está haciendo sobre la cronicidad. Ya no se habla de envejecimiento de la población sino del reto que supone la atención sanitaria al paciente crónico y se vive como desafío en la planificación de los sistemas sanitarios. El paciente crónico es el que genera consultas y consume servicios, pero en el enfoque actual no solo se busca ahorrar costes sino también aportar valor a los pacientes.

Es verdad que el paciente con patología crónica no siempre es mayor y que enfocada bien la atención desde los primeros estadios de la enfermedad y con una buena política de prevención se consigue mejorar la calidad de vida del paciente logrando además disminuir el riesgo de dependencias a lo largo de su vida. Esto se consigue con una adecuada educación sanitaria e implicación del paciente, con una atención sin fisuras que garantice la continuidad de cuidados y con una atención, en resumen, centrada en la persona y no solo y exclusivamente en la enfermedad.

No es menos cierto, sin embargo, que el paciente crónico que despierta un mayor interés actualmente es aquel que más puede beneficiarse de un cambio de modelo sanitario o dicho de otra manera, es aquel más afectado por el modelo actual. Se trata del paciente

encontrado en el grupo de Pacientes denominado Paciente crónico complejo. El paciente crónico complejo se define como aquel individuo con patologías crónicas asociadas, polimedicaado, mayoritariamente de edad avanzada y que presenta dependencias funcionales asociadas a la evolución de sus enfermedades que dificultan el autocuidado.

El reto que este hecho plantea a la comunidad científica está bien documentado en las diferentes estrategias sanitarias planteadas e iniciadas en diferentes países, en las que se incluye el nuestro. Estrategias que se transforman en planes y acciones en función de la complejidad del paciente.

Todos los profesionales sanitarios conocen la importancia de incorporar hábitos que mejoren calidad de vida de los pacientes independientemente de si tienen o no tienen patología crónica, si tienen 40 u 80 años, etc. Hábitos útiles también para prevenir dependencia en estados de fragilidad. Se ha demostrado que «nunca es tarde» para empezar a incorporar un nuevo estilo de vida². Conocen también el impacto que el entorno y las emociones tienen en la percepción que, en cada momento, se tiene sobre la salud.

Sin embargo no es frecuente encontrar profesionales que, con un abordaje holístico, sepan evaluar y actuar sobre aspectos ligados a la persona que enmascaran la enfermedad, y que conozcan y evalúen el riesgo y la presencia de síndromes geriátricos. En definitiva, que actúen sobre pacientes en el nivel de atención que requiere su situación real de enfermedad y les protejan de verse inmersos en lo que se denomina cascada asistencial: prescripción de medicamentos para tratar efectos secundarios de otros,

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: eli.genua@matiafundazioa.net (M. Isabel Genua).

o para abordar síntomas manejables con cambios en hábitos de vida.

La comunidad científica, la nuestra entre otras, se ha especializado mucho en determinadas patologías. Nuestros especialistas, cada vez más formados y capacitados, son piezas clave en equipos de atención especializada, p.e oncología, nutrición, etc.

El paciente crónico y sobre todo el paciente crónico complejo requiere un enfoque global. Cambiar el enfoque de la atención a la enfermedad por el enfoque de atención a la persona. Este salto de la enfermedad a la persona obliga a cambiar la forma de prestar los servicios, normalmente pensada desde las visiones y a veces desde los intereses particulares de cada actor en los distintos ámbitos de atención en que están fragmentados los sistemas de salud autonómicos³.

La mejora en la atención sanitaria sufrida en las últimas décadas y las mejores condiciones de vida, mejor alimentación y mayor cultura, han llevado a un aumento de la esperanza de vida y a una abrumadora presencia de personas con enfermedades crónicas y dependencias funcionales y cognitivas asociadas. Ello hace que se deba enfocar la atención desde la visión compartida de todos los agentes en un marco de integración y de colaboración donde el objetivo sea la adecuada respuesta a las necesidades de las personas desde la perspectiva social y sanitaria.

¿Cómo debe ser la «adecuada respuesta» del farmacéutico en estas estrategias? ¿Debemos renunciar al camino emprendido y al lugar que ocupamos en los equipos asistenciales?

Muchos son los retos a los que nos lleva el hacernos estas preguntas pero sin duda también se nos ofrecen grandes oportunidades si sabemos aprovechar el momento desde la competencia profesional y el compromiso social que siempre nos ha caracterizado.

Entre los retos, se nos plantean desafíos ligados al conocimiento, conocimiento en las características que plantea el paciente crónico y sobre todo el crónico complejo mayor, conocimiento ligado a nuevas estrategias que necesita como son el abordaje de polimedicados⁴, estrategias de desprescripción^{5,6}, etc. fácilmente asumibles con la estructura organizativa y el camino que tenemos marcado los farmacéuticos de hospital.

Pero también se nos plantean retos ligados a cambios de modelo sanitario y social. La atención a pacientes crónicos y sobre todo, la atención a pacientes crónicos complejos de edad avanzada, requiere atención personalizada del individuo a lo largo de su trayectoria vital, realizada en lo que se está denominando gestión de casos. Nuestra mirada debe buscar a la persona y debemos integrarnos en los equipos asistenciales organizados para aportar valor en la atención y particularmente con profesionales farmacéuticos que trabajan en diferentes niveles de atención como son primaria, oficinas de farmacia,... Con todos ellos deberemos acordar herramientas comunes de

detección de necesidades y establecimiento de planes de actuación.

No partimos de cero, la Farmacia Hospitalaria ha mostrado una actitud proactiva hacia el cambio. Cuenta con un Plan Estratégico sobre la Atención Farmacéutica al Paciente Crónico⁷ y trabaja en la estratificación y definición del Modelo de Atención Farmacéutica que necesitan los perfiles de pacientes analizados, en coherencia con lo que la comunidad científica y los modelos de referencia más importantes, como Kaiser Permanente⁸, están haciendo. No podemos pensar que todos los pacientes crónicos ni que todos los pacientes mayores necesitan lo mismo. El paciente crónico complejo es un paciente sobre el que recae especialmente la mirada en este enfoque. Se trata de un paciente con mayor riesgo de complicación, mayor fragilidad y que se beneficia directamente de una nueva estrategia.

Entendiendo que en general esta persona es un paciente mayor y más vulnerable a presentar efectos no deseados derivados de la polifarmacia propia de la pluri-patología y del uso de medicamentos potencialmente inapropiados, Lee y cols.⁹ han realizado una revisión sistemática de los trabajos publicados en los que se demuestra el beneficio de contar con farmacéuticos en los equipos interdisciplinarios geriátricos evidenciando resultados en seguridad, adherencia, riesgo de infección, hospitalización y simplificación terapéutica. La biblioteca Cochrane revisa las intervenciones que mejoran el uso adecuado de medicamentos en polifarmacia⁴ y para septiembre 2013 el Servicio Escocés de Salud publicará el «Polypharmacy Guidance Document» actualmente accesible en su web.

También Santos y col¹, tras analizar en detalle los aspectos principales de los modelos de atención al paciente pluripatológico, proponen la adecuación y continuidad de tratamientos, la adherencia, la seguridad en la atención y la participación activa del paciente como algunos de los objetivos a cumplir para los que tendremos que avanzar, viendo necesario preparar a los profesionales de la salud, no solo a los farmacéuticos pero también a estos, en nuevas cualificaciones que complementen los conocimientos y aptitudes ya presentes.

Estas nuevas cualificaciones básicas incluyen: atención centrada en el paciente, cooperación, mejora de conocimientos en seguridad y calidad de atención, conocimientos en tecnologías de información y comunicación, así como adquirir una perspectiva más amplia del paciente contemplando la continuidad asistencial.

Ello implica investigar, investigar no solo en lo que hasta ahora estábamos más acostumbrados, el medicamento, sino también en modelos de atención farmacéutica y medición de resultados en salud. Implicará también compromiso y proactividad, ya que necesitaremos adecuar los sistemas de información a los retos que la orientación al paciente nos plantea integrando los niveles asistenciales y la aportación de los distintos profesionales involu-

crados, e implicará sobre todo CONOCIMIENTO e INNOVACIÓN. Conocimiento derivado de la formación, del análisis de buenas prácticas de otras comunidades, de los resultados de la investigación, del análisis crítico de nuestros resultados y de los resultados de salud de la población. Pero el conocimiento no tendrá sentido si no es palanca de cambio de nuestras actividades y enfoque de nuestra profesión.

Muchas son las oportunidades que en este campo se presentan a los farmacéuticos especialistas en las organizaciones sanitarias, tanto dentro del hospital como fuera de él. El Real Decreto-Ley 16/2012¹⁰ de medidas urgentes para garantizar la sostenibilidad del Sistema Nacional de Salud y mejorar la calidad y seguridad de sus prestaciones, además de poner en marcha el copago farmacéutico, en el Artículo 6 regula la presencia de Servicios de Farmacia o de Depósitos de medicamentos ligados a servicios de farmacia u oficinas de farmacia en función del tamaño, en los centros sociales para personas dependientes. Nunca antes se había regulado a nivel nacional la presencia de profesionales farmacéuticos en este nivel asistencial y todavía hoy no se ha desarrollado este real decreto en algunas de las comunidades. Es un momento importante para demostrar el valor añadido de esta medida con resultados en salud y eficiencia.

Bibliografía

1. Santos Ramos B, Otero López MJ, Galván Banqueri M, Alfaro Lara ER, Vega Coca MD, Nieto Martín MD, Ollero Baturone M. Modelos de atención al paciente pluripatológico y el papel de la farmacia hospitalaria. *Farm Hosp.* 2012;36(6):506-17.
2. Izquierdo M. Ejercicio Físico es Salud. Prevención y tratamiento de enfermedades mediante la prescripción de ejercicio físico. Disponible en: <http://www.bhfitness.com/comm-fitness/es/not/166/consigue-la-guia-ejercicio-fisico-es-salud-editada>
3. Contel JC, Muntané B, Camp L. La atención al paciente crónico en situación de complejidad: el reto de construir un escenario de atención integrada. *Aten Primaria.* 2012;44(2):107-13.
4. Patterson SM, Hughes C, Kerse N, Cardwell CR, Bradley MC. Interventions to improve the appropriate use of polypharmacy for older people. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 5. Art. No.: CD008165. DOI: 10.1002/14651858.CD008165.pub2.
5. Boletín INFAC. No hay medicamentos «para toda la vida». *INFAC.* 2013; 21(2): 10-17. Disponible en: http://www.osakidetza.euskadi.net/contenidos/informacion/cevime_infac/es_cevime/adjuntos/INFAC_Vol_21_N_2.pdf
6. Boletín INFAC. Desprescripción. *INFAC* 2012; 20(8): 46-52. Disponible en: http://www.osakidetza.euskadi.net/r85-pkfarm02/es/contenidos/informacion/cevime_infac/es_cevime/adjuntos/INFAC_vol_20_n_8.pdf
7. Plan Estratégico de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria sobre Atención Farmacéutica al Paciente Crónico. Ed por SEFH 07-2012. Disponible en: http://www.sefh.es/sefhpdfs/plan_estrategico_sefh_af_paciente_cronico2012.pdf
8. Department of Health. Improving Chronic Disease Management. 2004. (citado: 19-09-2011). Disponible en: http://www.dh.gov.uk/prod_consum_dh/groups/dh_digitalassets/@dh/@en/documents/digitalasset/dh_4075213.pdf
9. Lee JK, Snack MK, Martin J, Ehrman C, Chislom-Burns M. Geriatric Patient Care by U.S. Pharmacists in Healthcare Teams: Systematic Review and Meta-Analyses. *J Am Geriatr Soc.* 2013;61:1119-27.
10. Real Decreto-ley 16/2012, de 20 de abril, de medidas urgentes para garantizar la sostenibilidad del Sistema Nacional de Salud y mejorar la calidad y seguridad de sus prestaciones. Disponible en: <http://www.boe.es/boe/dias/2012/04/24/pdfs/BOE-A-2012-5403.pdf>

ORIGINALES

Procesos infecciosos durante el primer año de tratamiento con antagonistas del factor de necrosis tumoral

J. Gulín Dávila¹ y M. A. González-Gay²

¹Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Lucus Augusti. Lugo. ²Servicio de Reumatología. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander.

Resumen

Objetivo: Evaluar la incidencia de infecciones graves en pacientes tratados con fármacos anti-TNF α , durante el primer año de tratamiento con dichos fármacos.

Material y método: Estudio observacional retrospectivo, realizado en un hospital general, de una muestra de pacientes que recibieron su primer anti-TNF α , dentro de las indicaciones autorizadas, para tratar una enfermedad reumática. El seguimiento de cada paciente se realizó durante 2 años: el año previo a recibir el fármaco y el primer año tras iniciar la terapia con el mismo. Se consideraron los procesos infecciosos graves que ocasionaron hospitalización. Se realizó un estudio de cohortes antesdespués. Se calculó la tasa de incidencia como el número de eventos (infecciones) por cada 100 habitantes/año en el primer año de tratamiento y en el año previo (período control). Se calculó el riesgo relativo.

Resultados: Fueron incluidos 196 pacientes. Se documentaron 12 procesos infecciosos graves durante el primer año de tratamiento, con un riesgo relativo de 2,4. El agente biológico más relacionado con la infección fue adalimumab. Todos los pacientes que sufrieron infección habían sido tratados de forma previa o concomitante con metotrexato y el 90,6% con glucocorticoides. La principal localización de la infección fue el aparato respiratorio (58,3%), y los gérmenes, los gram positivos (58,3%).

Conclusiones: El uso de anti-TNF α , principalmente adalimumab, lleva asociado un riesgo de sufrir procesos infecciosos graves, principalmente a nivel de tracto respiratorio, producidos por gérmenes gram (+). El uso de otros tratamientos inmunosupresores tales como metotrexato y glucocorticoides parece incrementar la predisposición a sufrir procesos infecciosos.

PALABRAS CLAVE

Factor de necrosis tumoral; adalimumab; etanercept; infliximab; infecciones; tuberculosis

Infectious events during the first year of treatment with an antagonist of the tumor necrosis factor

Abstract

Objective: To assess the incidence of severe infections in patients treated with anti-TNF- α drugs, during the first year of treatment with these drugs.

Materials and method: Retrospective observational study carried out at a general hospital from a sample of patients receiving their first anti-TNF- α drug, according to approved indications, to treat a rheumatic disease. Each patient follow-up lasted for 2 years: the year before receiving the drug and the year after starting on this therapy. We considered those severe infectious events requiring hospital admission. A cohort study was performed before-after. The incidence rates of number of events (infections) per 100,000 inhabitants/year for the first treatment year and the previous year (control period) were calculated. The relative risk was calculated.

Results: We included 196 patients. Twelve severe infectious events were recorded during the first treatment year, with a relative risk of 2.4. The biological drug most frequently associated to infection was Adalimumab. All patients having an infection had been previously or concomitantly treated with Methotrexate, and 90.6% with glucocorticosteroids. The main location of the infection was the respiratory system (58.3%), and the gram-positive microorganisms were the most frequent (58.3%).

Conclusions: The use of anti-TNF- α drugs, and mainly Adalimumab, represents a risk factor for suffering severe infections, mainly at the respiratory tract, produced by gram-positive microorganisms. The use of immunosuppressive drugs such as Methotrexate and glucocorticosteroids seems to increase the risk for such events.

KEYWORDS

Tumor necrosis factor; adalimumab; etanercept; infliximab; infections; tuberculosis

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jaime.gulin.davila@sergas.es (Jaime Gulín Dávila).

Introducción

La incorporación de los medicamentos de origen biotecnológico al arsenal terapéutico ha supuesto una auténtica ventana a la esperanza en el paciente con patología inflamatoria de origen autoinmune, especialmente en sus manifestaciones más incapacitantes, como artritis reumatoide (AR), espondiloartropatías (EA), artritis psoriásica (AP) y artritis idiopática juvenil (AJ). Todas ellas se basan en un mecanismo fisiopatológico que implica una activación persistente e inadecuada del sistema inmune¹. Se trata de un proceso enormemente complejo con aspectos todavía sin dilucidar que implica a la inmunidad celular, donde adquieren un papel especialmente relevante las células B y T, macrófagos y citoquinas, sobre todo, IL-1, IL-6 y TNF α .

Los fármacos que actúa bloqueando la actividad del TNF α constituyen la primera línea dentro de las terapias biológicas, siendo los más ampliamente utilizados. Sus principales características se resumen en la tabla 1²⁻⁶.

Los medicamentos biológicos son armas altamente específicas contra los procesos autoinmunes. Es precisamente la especificidad en lo que recae su gran utilidad, ya que limita la acción a la diana del fármaco y disminuye la toxicidad, sin embargo, la elevada complejidad de los mecanismos inmunológicos hace que el bloqueo afecte a numerosos procesos fisiológicos, produciendo un efecto neto inmunosupresor. No podemos olvidar que una situación de inmunosupresión es dejar una puerta abierta a procesos infecciosos.

Fármacos anti-TNF α e infecciones

La artritis reumatoide, en si misma, proporciona al paciente una mayor predisposición a sufrir procesos

infecciosos⁷. La farmacoterapia de la AR lleva asociado un incremento en la tasa de infecciones, tanto con los inmunosupresores clásicos (glucocorticoides, ciclofosfamida, azatioprina y metotrexato)⁸ como con los anti-TNF α ⁹. El grupo BIOBADASER (Base de Datos de Productos Biológicos de la Sociedad Española de Reumatología) en su última actualización, señala a las reacciones adversas como principal causa de suspensión de tratamiento (42%), y dentro de las mismas, las infecciones (39%)¹⁰.

El incremento en el riesgo de sufrir procesos infecciosos podría considerarse una característica común de los anti-TNF α , sin embargo, la incidencia de procesos infecciosos graves no es homogénea para todos los fármacos del grupo. Los meta-análisis de Bongartz¹¹, Chen¹², Alonso-Ruiz¹³ y Wiens¹⁴ concluyen que adalimumab e infliximab llevan asociado un mayor riesgo, principalmente cuando se utilizan a dosis elevadas; en el caso de etanercept, su asociación con los procesos infecciosos no se demostró con significación estadística¹⁵. En el caso de certolizumab pegol y golimumab, últimos anti-TNF α comercializados su asociación con procesos infecciosos está aún por definir¹⁶⁻¹⁷.

Infecciones bacterianas

La pérdida de actividad de las citoquinas, principalmente el TNF α , puede afectar a la capacidad defensiva del organismo frente a bacterias intracelulares, especialmente aquellas con capacidad para formar granulomas (por ejemplo: *Mycobacterium tuberculosis* y *Listeria monocytogenes*)^{8,18}.

La infección por *Mycobacterium tuberculosis* cuenta con un importante aval científico, siendo conocida desde los primeros ensayos clínicos de los anti-TNF α ¹⁹. El grupo

Tabla 1. Fármacos anti-TNF α comercializados en España

	Infliximab	Etanercept	Adalimumab	Golimumab	Certolizumab Pegol
Nombre comercial y presentación	REMICADE® Viales 100 mg	ENBREL® Jeringa precargada 25 y 50 mg	HUMIRA® Jeringa precargada/pluma 40 mg	SIMPONI® Jeringa precargada 50 mg	CIMZIA® Jeringa precargada 200 mg
Composición	Anticuerpo monoclonal quimérico	Proteína de fusión recombinante	Anticuerpo monoclonal recombinante humano	Anticuerpo monoclonal recombinante humano	Fragmento Fab de un anticuerpo humanizado recombinante
Mecanismo de acción	Antagonista del TNF	Antagonista del TNF	Antagonista del TNF	Antagonista del TNF	Antagonista del TNF
Indicaciones autorizadas	AR, EA y AP	AR, EA, AP y AJ	AR, EA, AP y AJ	AR, EA y AP	AR
Posología habitual	3-7 mg/kg cada 6-8 semanas	50 mg semanales	40 mg quincenales	50 mg mensuales	200 mg quincenales
Administración	Perfusión IV	Subcutánea	Subcutánea	Subcutánea	Subcutánea

AR: Artritis Reumatoide. EA: Espondilitis Anquilosante. AP: Artritis Psoriásica. AJ: Artritis Juvenil. IV: intravenosa.

español BIOBADASER registró, hasta enero de 2006, 15 casos de tuberculosis de un total de 5.198 pacientes tratados con anti-TNF α , con un ratio de 172 casos/100.000 pacientes-año. Infliximab se asocia a mayor riesgo de infección, manifestándose habitualmente al poco tiempo de comenzar el tratamiento (aproximadamente 6 semanas). La incidencia fue más baja y con aparición más tardía (tiempo medio de 12 meses desde el inicio del tratamiento) en los individuos que recibieron etanercept²⁰.

El grupo BIOBADASER también estudió las infecciones por *Listeria monocytogenes*²¹ y por *Salmonella* no typhi¹⁸. La incidencia de esta infección fue superior a la observada en la población general y también a la observada en pacientes tratados con fármacos anti-reumáticos modificadores de la enfermedad (FAMES); no obstante, los resultados pueden tener cierta relación con la edad y la presencia de comorbilidades²¹. El caso de las infecciones por *Salmonella* no typhi los resultados no reflejaron un incremento en la incidencia de infecciones en comparación con pacientes tratados con FAMES ni en comparación con la población general; sin embargo la tasa de complicaciones sugieren una relación entre la actividad antagonista del TNF α y la diseminación y complicación del proceso infeccioso¹⁸.

En los últimos años se han publicado casos de infecciones graves, incluido artritis séptica por *Staphylococcus aureus* en pacientes a tratamiento con infliximab. También se han descrito neumonías (incluidos casos de infección por *Pseudomonas aeruginosa* y *Legionella pneumophilla*) e infecciones en vías respiratorias inferiores⁸.

Infecciones víricas

La seguridad en el uso de terapias biológicas en pacientes con infecciones víricas latentes o crónicas como hepatitis y herpesvirus ha sido sometida a continuo debate. Diversos estudios han demostrado la seguridad en el uso de anti-TNF α en infecciones crónicas por VHC, sin embargo se han asociado a un mayor riesgo de reactivación de infección por VHB²², especialmente en individuos con antígeno de superficie HBsAg positivo, en los que se han descrito casos de hepatitis fulminante en pacientes que recibieron infliximab. En relación a la familia de los herpesvirus, el riesgo de reactivación de virus linfotróficos (Epstein-Baar Virus = EBV, Citomegalovirus=CMV, virus herpes HHV-6 y HHV-7) en condiciones de inmunosupresión ha sido demostrado²³.

Infecciones fúngicas

Las infecciones oportunistas por hongos destacan por su gravedad más que por su incidencia. Tsiodras et al recogieron, hasta 2008, 281 casos de infecciones fúngicas invasivas en pacientes a tratamiento con anti-TNF α (226 con infliximab, 44 con etanercept y 11 con adalimumab); los principales gérmenes aislados fueron *Hito-*

plasma sp. (30%), *Candida* sp. (23%), *Aspergillus* sp. (23%), *Coccidioides* sp (11%) y *Cryptococcus* sp (11%). El patrón de infección más común fue la neumonía en la que 29 casos (10%) terminaron con desenlace fatal²⁴. Conviene resaltar la mortalidad en infecciones invasivas por *Histoplasma* sp, que se sitúa próxima al 20%²⁵.

Objetivo

El objetivo del presente trabajo fue evaluar la incidencia de infecciones que requieren hospitalización en pacientes tratados con fármacos anti-TNF α , durante el primer año de tratamiento con dichos fármacos, en un hospital general de segundo nivel de 750 camas con un área de influencia de aproximadamente 250.000 habitantes entre 2006 y 2010.

Material y método

Estudio observacional retrospectivo realizado en un hospital general de segundo nivel de todos los pacientes que recibieron su primer anti-TNF α , dentro de las indicaciones autorizadas, para tratar una enfermedad reumática de origen autoinmune.

Criterios de inclusión y exclusión

- Se incluyeron en el estudio pacientes adultos diagnosticados de AR, APS y EA tratados con un anti-TNF α entre enero de 2006 y junio de 2010.
- Fueron excluidos pacientes que habían sido tratados previamente con otro anti-TNF α . También fueron excluidos los pacientes tratados con golimumab o certolizumab pegol, al tratarse de fármacos no incluidos en la guía farmacoterapéutica y no ser terapias biológicas de primera línea durante el período de estudio.

Fuentes de información

Los datos de los pacientes se recuperaron a través de los registros de terapias biológicas del Servicio de Farmacia:

- Software SILICON®: aplicativo de prescripción electrónica.
- Software FARMIS-ONCOPHARM®: aplicativo de prescripción oncológica y mezclas intravenosas.
- Protocolos individualizados de elaboración de mezclas intravenosas.
- Autorizaciones de medicamentos de alto impacto económico.

Se revisaron todas las historias clínicas a través del aplicativo informático IANUS®. Los datos fueron recogidos

en una tabla de EXCEL® para su posterior análisis estadístico mediante el software SPSS®. Se aceptó significación estadística si $p < 0,05$.

Variables de estudio

Las variables analizadas se clasificaron en los 4 grupos siguientes:

1. *Datos demográficos*: edad al inicio de la terapia anti-TNF α y sexo.
2. *Datos relacionados con la enfermedad*: diagnóstico, cirugía ortopédica previa y comorbilidades (obesidad, diabetes mellitus, linfopenia y neutropenia).
3. *Datos relacionados con la farmacoterapia*: fármaco anti-TNF α tratamiento previo con esteroides, número de FAMES previos y tratamiento previo o concomitante con metotrexato.
4. *Datos relacionados con los procesos infecciosos*: localización de la infección y germen causante.

Período de estudio

El seguimiento de cada paciente se realizó durante 2 años: el año previo a recibir el fármaco y el primer año tras iniciar la terapia con el mismo.

Diseño. Estudio de los procesos infecciosos

Se consideraron los procesos infecciosos que ocasionaron hospitalización. Se realizó un estudio de cohortes antes-después. Se calculó la tasa de incidencia como el número de eventos (infecciones) por cada 100 habitantes / año en el primer año de tratamiento y en el año previo (período control). Se calculó el riesgo relativo.

Resultados

De los 233 pacientes reclutados para el estudio fueron incluidos finalmente 196. Los 37 restantes fueron rechazados al no completar un año de tratamiento con el anti-TNF α por causas ajenas a procesos infecciosos.

Características de los pacientes

El 61,7% fueron mujeres (38,3% hombres). La edad media al inicio del tratamiento con el primer anti-TNF α fue de $51,9 \pm 13,9$ años. La distribución de la población por enfermedades fue la siguiente: 52,6% artritis reumatoide, 29,1% espondilitis anquilosante y 18,4% artritis psoriásica. El 11,7% de los pacientes tuvo antecedente de cirugía ortopédica. El 34,2% de los pacientes presentó al menos una comorbilidad. La frecuencia de aparición de comorbilidades fue la siguiente: 13,7% obesidad, 12,2% linfopenia, 11,7% diabetes mellitus y 2,6% neutropenia.

Características del tratamiento

El fármaco más empleado en la población a estudio fue etanercept (40,3%), seguido de infliximab (30,6%) y adalimumab (29,1%). El 55,1% de los pacientes fue tratado previamente con glucocorticoides por vía sistémica. Recibieron metotrexato de forma previa o concomitante con el anti-TNF α el 78,1% de los pacientes. Un 92,3% recibió al menos un FAME antes de iniciar el tratamiento con anti-TNF α . El promedio de FAMES recibido fue de 1,67 y un 51% fue tratado con al menos 2 fármacos.

Estudio de los procesos infecciosos

Se documentaron 12 procesos infecciosos que causaron hospitalización en pacientes tratados con fármacos anti-TNF α , con una tasa de incidencia de 6,1 casos por 100 habitantes / año. En el grupo control, se produjeron 5 casos de infección grave, con una tasa de incidencia de 2,5 casos por 100 habitantes / año. El riesgo relativo de sufrir una infección grave asociado al tratamiento con anti-TNF α fue 2,4.

El agente biológico que más se asoció a infecciones durante el primer año de tratamiento fue adalimumab con 12,6 casos por 100 habitantes / año, seguido de infliximab (6,7) y etanercept (1,6).

En lo referente a factores de riesgo de infección, no se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con infecciones graves y los pacientes que no sufrieron procesos infecciosos (Tabla 2), con la excepción del tratamiento previo con esteroides.

La principal localización de las infecciones fue respiratoria y los gérmenes implicados fueron mayoritariamente gram (+). Las características de los procesos infecciosos se recogen en la tabla 3.

Discusión

Los resultados del estudio demuestran que los fármacos anti-TNF α duplican ($RR=2,4$) el riesgo de sufrir procesos infecciosos. La incidencia de infección hallada en nuestra muestra (6,1 casos por 100 habitantes / año) es similar a la registrada en los últimos datos aportados por el grupo BIOBADASER en 2012 (5,3 casos por cada 100 habitantes / año)²⁶.

Existen diferencias en el riesgo infeccioso según utilizamos un fármaco u otro. En nuestra muestra, los pacientes tratados con anticuerpos monoclonales (adalimumab o infliximab), tuvieron una tasa de infecciones claramente superior a etanercept (12,6 y 6,7 casos por 100 habitantes / año, en los anticuerpos frente a 1,6 cuando el fármaco fue etanercept). Nuestros resultados siguen la línea de los estudios previos⁷⁻¹⁵, en los que ya se advierte un incremento en el riesgo infeccioso asociado al uso de anti-TNF α , exceptuando el caso de etanercept, cuya asociación no se pudo demostrar con sig-

Tabla 2. Factores de riesgo de infección

	Pacientes con infecciones graves (n=12) Nº casos (%)	Pacientes sin infecciones graves (n=184) Nº casos (%)	P *
Edad al inicio del tratamiento ($\mu \pm sd$)	56,2 \pm 10,8	51,6 \pm 14,1	0,37
Mujeres	8 (66,6)	113 (61,4)	0,71
Cirugía ortopédica previa	8,3%	11,9%	0,71
Patología:			
AR	9 (75)	94 (51,1)	0,27
EA	2 (16,7)	55 (29,9)	
APS	1 (8,3)	35 (19)	
Comorbilidades:			
Diabetes Mellitus	0 (0)	23 (12,5)	0,19
Obesidad	1 (8,3)	26 (14,1)	0,57
Linfopenia	2 (16,7)	22 (11,9)	0,63
Neutropenia	0 (0)	5 (2,7)	0,56
Uso previo de esteroides	10 (90,9)	98 (53,3)	0,01
Nº FAMES	1,75	1,62	0,36
Uso previo o concomitante de metotrexato	12 (100)	141 (76,6)	0,06

AR: Artritis Reumatoide. EA: Espondilitis Anquilosante. APS: Artritis Psoriásica. FAMES: Fármacos anti-artríticos modificadores de la enfermedad.

Tabla 3. Localización del proceso infeccioso y agente causal según el fármaco

Microorganismo productor de la infección	n	Fármaco, localización de la infección y números de casos (n)		
		Etanercept	Adalimumab	Infliximab
Bacterias Gram +	7			
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	4		Neumonía (4)	
<i>Staphylococcus aureus</i>	3	Artritis séptica (1)		Infección oftálmica (1) Bursitis rodilla (1)
Bacterias Gram –	1			
<i>Escherichia coli</i>	1			Infección urinaria (1)
Micobacterias	3			
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	2		Tuberculosis pulmonar (2)	
<i>Mycobacterium bovis</i>	1		Tuberculosis pulmonar (1)	
Virus	1			
<i>Herpes zoster</i>	1			Infección cutánea (1)

nificación estadística. ¿Cuál es la explicación? En este sentido nos aventuramos a postular varias teorías: la vía de administración intravenosa, que en sí misma constituye una vía de entrada a microorganismos, podría explicar el mayor riesgo en el caso de utilizar infliximab; sin embargo, los datos demuestran que el problema de la infección no solamente afecta a este fármaco, sino también a adalimumab, por lo que hemos de buscar otra explicación y atribuir el riesgo infeccioso a las propiedades comunes entre ambos fármacos y que los diferencian de etanercept; infliximab y adalimumab son

anticuerpos monoclonales, mientras que etanercept es una proteína de fusión. Parece lógico, por tanto, que la estructura molecular y la selectividad por las diferentes formas del TNF α jueguen un papel importante a la hora de limitar la eficacia de la inmunidad en el control de la infección.

El tipo de infecciones que se asocian a las terapias biológicas, son producidas por patógenos intracelulares y oportunistas. Habitualmente hablamos de procesos de reactivación de infecciones crónicas por agentes que permanecen latentes o acantonados en el organismo. Por

este motivo, conocer bien el historial previo del paciente, en cuanto a patologías infecciosas se refiere, es fundamental antes de iniciar el tratamiento con estos fármacos; en este sentido, diversos autores y sociedades han propuesto recomendaciones. La Sociedad Española de Reumatología (SER) propone realizar una radiografía de tórax y la prueba de la tuberculina a todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento con anti-TNF α ; además, aconseja la administración de isoniazida durante un período de 9 meses en aquellos individuos con signos sugestivos de una infección latente por *Mycobacterium tuberculosis*²⁷. En nuestro estudio, en contra de lo que recoge la bibliografía, las micobacterias no son los principales agentes responsables de infección. La explicación probablemente esté en el hecho de que la mayor parte de la bibliografía disponible hasta la fecha, corresponde a estudios que recogen pacientes con inicios de tratamiento previos a 2005, cuando la aplicación de métodos de cribado de patología tuberculosa no era una práctica tan frecuente como lo es en la actualidad.

La edad y las comorbilidades de los pacientes son un aspecto importante y que contribuye al desarrollo de infecciones en pacientes con enfermedades crónicas, más aún si cabe que aquellos que reciben tratamiento inmunosupresor de algún tipo; no podemos olvidar que muchos de los pacientes que reciben terapias biológicas, también están siendo tratados con metotrexato o corticoides. Además, estas terapias son de comercialización reciente, por lo que un porcentaje grande de los tratados, presentan edad avanzada. No obstante, estudios recientes demuestran que el uso de anti-TNF α lleva asociados efectos beneficiosos a nivel cardiovascular y metabólico que puede mitigar, en cierta medida, el efecto de las comorbilidades²⁸⁻³⁰. Nuestro estudio presenta limitaciones por el pequeño tamaño muestral, y no es fácil poder establecer una relación clara entre las comorbilidades, el uso de otros fármacos y una mayor tasa de infección. Por ello, debemos ser cautelosos con la significación estadística obtenida.

Trabajar en el desarrollo del conocimiento en este campo es fundamental de cara al futuro para contribuir a la optimización del uso de las terapias biológicas, de ahí la gran importancia de la colaboración entre diferentes profesionales sanitarios en el descubrimiento y notificación de reacciones adversas.

En conclusión, el uso de anti-TNF α lleva asociado un riesgo de sufrir procesos infecciosos graves. Etanercept se postula como un fármaco más seguro que adalimumab e infliximab en cuanto a riesgo infeccioso. El uso de otros tratamientos inmunosupresores tales como metotrexato y glucocorticoides parece incrementar la predisposición a sufrir procesos infecciosos. Las bacterias gram (+) son los gérmenes habitualmente implicados en este tipo de infecciones, que se localizan fundamentalmente en el tracto respiratorio.

Bibliografía

1. Sociedad Española de Reumatología. Manual SER de las Enfermedades Reumáticas 5ª Ed (186-190) 2008.
2. Marenco de la Fuente JL y Solís Díaz R. Antagonistas del TNF α Nuevos datos de eficacia. *Reumatol Clin.* 2009;5(S1):71-6.
3. González-Gay MA, Agudo M. Fármacos antifactor de necrosis tumoral α en pacientes con artritis reumatoide refractaria a tratamientos convencionales. *Med Clin (Barc).* 2010;134(15):684-5.
4. Clifton O, Bingham III, M.D. Emerging Therapeutics for Rheumatoid Arthritis. *Bull NYU Hosp Jt Dis.* 2008;66(3):210-5.
5. Kavanaugh A, McInnes I, Mease P, Krueger GG, Gladman D et al. Golimumab, a new human tumor necrosis factor alpha antibody, administered every four weeks as a subcutaneous injection in psoriatic arthritis: Twenty-four-week efficacy and safety results of a randomized, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum.* 2009; 60(4):976-86.
6. Rutgeerts P, Schreiber S, Feagan B, Keininger DL, O'Neil L, Fedorak RN; CDP870 Crohn's Disease Study Group. Certolizumab pegol, a monthly subcutaneously administered Fc-free anti-TNF α , improves health-related quality of life in patients with moderate to severe Crohn's disease. *Int J Colorectal Dis.* 2008;23(3):289-96.
7. Martin-Mola E, Balsa A. Infectious complications of biologic agents. *Rheum Dis Clin North Am.* 2009;35(1):183-99.
8. Bernatsky S, Hudson M, Suissa S. Anti-rheumatic drug use and risk of serious infections in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2007;46(7):1157-60.
9. Alonso-Ruiz A. Infecciones en pacientes con artritis reumatoide en tratamiento con fármacos anti-TNF α . *Reumatol Clin.* 2008;4 Supl. 3:18-23.
10. Carmona L y Grupo de Estudio BIOBADASER. Actualización de BIOBADASER. *Reumatol Clin.* 2009;5(S1):66-70.
11. Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ, Buchan I, Matteson EL, Montori V. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. *JAMA.* 2006;295 (19):2275-85.
12. Chen YF, Jobanputra P, Barton P, Jowett S, Bryan S, Clark W et al. A systematic review of the effectiveness of adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis in adults and an economic evaluation of their cost-effectiveness. *Health Technol Assess.* 2006;10(42):1-229.
13. Alonso-Ruiz A, Pijoan JI, Ansuategui E, Urkaregi A, Calabozo M, Quintana A. Tumor necrosis factor alpha drugs in rheumatoid arthritis: systematic review and metaanalysis of efficacy and safety. *BMC Musculoskelet Disord.* 2008;17:9-52.
14. Wiens A, Venson R, Correr CJ, Otuki MF, Pontarolo R. Meta-analysis of the efficacy and safety of adalimumab, etanercept, and infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis. *Pharmacotherapy.* 2010;30(4):339-53.
15. Salvana EM, Salata RA. Infectious complications associated with monoclonal antibodies and related small molecules. *Clin Microbiol Rev.* 2009;22(2):274-90.
16. Oldfield V, Plosker GL. Golimumab: in the treatment of rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis. *BioDrugs.* 2009;23(2):125-35.
17. Fleischmann R. The clinical efficacy and safety of certolizumab pegol in rheumatoid arthritis. *Expert Opin Biol Ther.* 2010;10(5): 773-86.
18. Peña-Sagredo JL, Fariñas C, Perez-Zafrilla B, Cruz-Valenciano A, Crespo M et al; BIOBADASER and EMECAR Groups. Non-typhi Salmonella infection in patients with rheumatic diseases on TNF-alpha antagonist therapy. *Clin Exp Rheumatol.* 2009;27(6):920-5.
19. Wallis RS, Broder M, Wong J, Lee A, Hoq L. Reactivation of latent granulomatous infections by infliximab. *Clin Infect Dis.* 2005;41 Supl. 3:S194-8.
20. Gómez-Reino JJ, Carmona L, Angel Descalzo M; Biobadaser Group. Risk of tuberculosis in patients treated with tumor necrosis factor

- antagonists due to incomplete prevention of reactivation of latent infection. *Arthritis Rheum.* 2007;57(5):756-61.
21. Peña-Sagredo JL, Hernández MV, Fernandez-Llanio N, Giménez-Ubeda E, Muñoz-Fernández S et al; Biobadaser group. *Listeria monocytogenes* infection in patients with rheumatic diseases on TNF-alpha antagonist therapy: the Spanish Study Group experience. *Clin Exp Rheumatol.* 2008;26(5):854-9.
 22. Domm S, Cinatl J, Mrowietz U. The impact of treatment with tumour necrosis factor-alpha antagonists on the course of chronic viral infections: a review of the literature. *Br J Dermatol.* 2008;159(6):1217-28.
 23. Torre-Cisneros J, Del Castillo M, Castón JJ, Castro MC, Pérez V, Collantes E. Infliximab does not activate replication of lymphotropic herpesviruses in patients with refractory rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2005;44 (9):1132-5.
 24. Tsiodras S, Samonis G, Boumpas DT, Kontoyiannis DP. Fungal infections complicating tumor necrosis factor alpha blockade therapy. *Mayo Clin Proc.* 2008;83(2):181-94.
 25. Hage CA, Bowyer S, Tarvin SE, Helper D, Kleiman MB, Joseph Wheat L. Recognition, diagnosis, and treatment of histoplasmosis complicating tumor necrosis factor blocker therapy. *Clin Infect Dis.* 2010;50(1):85-92.
 26. Pérez-Sola MJ, Torre-Cisneros J, Pérez-Zafra B, Carmona L, Descalzo MA, Gómez-Reino JJ; BIOBADASER Group. Infections in patients treated with tumor necrosis factor antagonists: incidence, etiology and mortality in the BIOBADASER registry. *Med Clin (Barc).* 2011;137(12):533-40.
 27. Carmona L, Gómez-Reino JJ, Rodríguez-Valverde V, Montero D, Pascual-Gómez E, Mola EM, Carreño L, Figueroa M; BIOBADASER Group. Effectiveness of recommendations to prevent reactivation of latent tuberculosis infection in patients treated with tumor necrosis factor antagonists. *Arthritis Rheum.* 2005;52(6):1766-72.
 28. Gonzalez-Gay MA, Gonzalez-Juanatey C, Vazquez-Rodriguez TR, Miranda-Fillooy JA, Llorca J. Insulin resistance in rheumatoid arthritis: the impact of the anti-TNF-alpha therapy. *Ann N Y Acad Sci.* 2010;1193(1):153-9.
 29. Gonzalez-Gay MA, Garcia-Unzueta MT, Berja A, Vazquez-Rodriguez TR, Miranda-Fillooy JA, Gonzalez-Juanatey C, de Matias JM, Martin J, Dessein PH, Llorca J. Short-term effect of anti-TNF-alpha therapy on nitric oxide production in patients with severe rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2009;27(3):452-8.
 30. Gonzalez-Juanatey C, Llorca J, Vazquez-Rodriguez TR, Diaz-Varela N, Garcia-Quiroga H, Gonzalez-Gay MA. Short-term improvement of endothelial function in rituximab-treated rheumatoid arthritis patients refractory to tumor necrosis factor alpha blocker therapy. *Arthritis Rheum.* 2008;59(12):1821-4.

ORIGINALES

Eficiencia del inicio con ambrisentan frente a bosentan en el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar

Guillermo Villa¹, Raúl Morano¹, Antonio Román² y Joan Gil³

¹ Departamento de Evaluación de Medicamentos, GlaxoSmithKline, Madrid, España

² Servicio de Neumología, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, España

³ Servicio de Neumología, Hospital General Universitario de Alicante, Alicante, España

Resumen

Objetivo: Se pretende evaluar la eficiencia del tratamiento secuencial de combinación de la hipertensión arterial pulmonar iniciado con antagonistas del receptor de la endotelina, ambrisentan o bosentan, seguido de inhibidores de la fosfodiesterasa-5 y prostanoides, desde la perspectiva del Sistema Nacional de Salud.

Métodos: Se desarrolló un modelo de Markov basado en las cuatro clases funcionales de la New York Heart Association. Un panel de tres expertos alcanzó un consenso sobre el manejo del paciente basado en la práctica clínica. Los pacientes revisaron su tratamiento cada 12 semanas, en función de su estado de salud y de la medicación recibida previamente. Se incluyeron costes farmacológicos y costes asociados al manejo de eventos adversos (EA) muy frecuentes, en un horizonte de 60 semanas. Los resultados se expresaron en términos de los años de vida ajustados por calidad (AVAC). Se realizó un análisis de sensibilidad probabilístico.

Resultados: No se encontraron diferencias clínicamente relevantes en los AVAC por paciente y año para el inicio con ambrisentan y bosentan: 0,6853 y 0,6902, respectivamente. El inicio con ambrisentan resultó en un coste farmacológico y asociado al manejo de EA menor: 35.550 € y 117 € frente a 40.224 € y 171 €. En el análisis de sensibilidad, el inicio con ambrisentan presentó una diferencia de costes totales negativa y significativa: -4.982 €; IC95%[-8.014 €; -2.500 €]; mientras que no se detectaron diferencias significativas en los AVAC: -0,0044; IC95%[-0,0189; 0,0101].

Conclusiones: El tratamiento secuencial de combinación de la HAP iniciado con ambrisentan, seguido de inhibidores de la fosfodiesterasa-5 y prostanoides, proporciona resultados en salud comparables y menores costes que el tratamiento iniciado con bosentan.

Efficiency of initiation with ambrisentan versus bosentan in the treatment of pulmonary arterial hypertension

Abstract

Objective: To evaluate the efficiency of initiation with endothelin receptor antagonists, ambrisentan or bosentan, followed by sequential combination with phosphodiesterase-5 inhibitors and prostanoids in the treatment of pulmonary arterial hypertension, from the Spanish National Health System perspective.

Methods: A Markov model was developed based on the four New York Heart Association functional classes. A panel of three experts reached a consensus on patient management based on clinical practice. Patients revised their treatment every 12 weeks, based on their health status and previous medication records. Pharmacological treatment costs and costs associated with very frequent adverse events (AE) were considered in a horizon of 60 weeks. Outcomes were measured in quality-adjusted life years (QALY). A probabilistic sensitivity analysis was performed.

Results: No clinically relevant differences in QALY per-patient and year were found for initiation with ambrisentan and bosentan: 0.6853 and 0.6902, respectively. Initiation with ambrisentan resulted in lower pharmacological treatment and AE management costs: €35,550 and €117 versus €40,224 and €171. In the sensitivity analysis, initiation with ambrisentan resulted in a negative significant cost difference: €-4,982; CI95%[€-8,014; €-2,500]; while no significant differences in QALY were found: -0.0044; CI95%[-0.0189; 0.0101].

Conclusions: Initiation with ambrisentan followed by sequential combination with phosphodiesterase-5 inhibitors and prostanoids yields comparable outcomes at lower costs than initiation with bosentan.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: raul.l.morano-larragueta@gsk.com (Raúl Morano).

PALABRAS CLAVE

Hipertensión arterial pulmonar; Farmacoeconomía; Modelos económicos

Farm Hosp. 2013;37(5):358-365

Introducción

La hipertensión arterial pulmonar (HAP) es un síndrome clínico de disnea y fatiga causado por un aumento progresivo de la resistencia vascular pulmonar, sin origen cardíaco o respiratorio identificable, que progresa hacia una insuficiencia del ventrículo derecho y una muerte prematura¹. La HAP puede clasificarse, según su origen, como idiopática, heredable o asociada a otras patologías, como la enfermedad del tejido conectivo². La HAP es una enfermedad rara que presenta una incidencia y prevalencia de 3,7 y 16 casos por millón de habitantes adultos en España, respectivamente. La supervivencia a 5 años del paciente con HAP es del 68%³.

Las opciones de tratamiento farmacológico de la HAP derivan de las tres rutas identificadas en la patogénesis de la enfermedad: la ruta de la endotelina, la ruta del óxido nítrico y la ruta de la prostaciclina. Así pues, los fármacos empleados en el tratamiento de la HAP se pueden clasificar según las dianas bioquímicas sobre las que actúan: antagonistas del receptor de la endotelina (ARE): ambrisentan y bosentan; inhibidores de la fosfodiesterasa-5 (PDE5), vasodilatadores por la vía del óxido nítrico: sildenafil y tadalafil; y prostanoideos, análogos de la prostaciclina: epoprostenol, iloprost y treprostinil.

El actual paradigma de tratamiento de la HAP propone el inicio con un fármaco oral, al que se van añadiendo de forma secuencial otros fármacos orales y, finalmente, prostanoideos⁴. El paciente con respuesta clínica inadecuada al tratamiento farmacológico es candidato a recibir un trasplante pulmonar². Debido a la naturaleza crónica y progresiva de la HAP, que requiere un tratamiento combinado secuencial, el coste es elevado. Al coste puramente farmacológico, hay que añadirle los costes asociados al manejo de eventos adversos (EA) que puedan producirse. Hasta la fecha, no se dispone de evidencia económica en nuestro país que evalúe la eficiencia del manejo de los pacientes con HAP que inician tratamiento con ARE.

El objetivo de este trabajo es evaluar la eficiencia del tratamiento secuencial de combinación de la HAP, idiopática o asociada a enfermedad del tejido conectivo, iniciado con ARE y, en función de la evolución del paciente, seguido de PDE5 y prostanoideos, desde la perspectiva del Sistema Nacional de Salud (SNS). Se analizarán los resultados en salud y los costes de dos opciones de tratamiento: ambrisentan en monoterapia durante 12 semanas y posterior combinación secuencial con PDE5 y prostanoideos durante 48 semanas; o bosen-

KEYWORDS

Pulmonary arterial hypertension; Pharmacoeconomics; Economic models

Farm Hosp. 2013;37(5):358-365

tan en monoterapia durante 12 semanas y posterior combinación secuencial con PDE5 y prostanoideos durante 48 semanas.

Métodos

Se desarrolló un modelo de Markov basado en las cuatro clases funcionales (CF) propuestas por la New York Heart Association en función de la dificultad respiratoria, la sintomatología y la limitación en la actividad física que experimentan los pacientes⁵ (Figura 1). Los modelos de Markov son adecuados para describir el curso de enfermedades crónicas. En ellos, una determinada patología se simplifica mediante un número reducido de estados de salud relevantes entre los que, en cada ciclo, los pacientes transitan con una determinada probabilidad (PT). Mediante la asignación de resultados y costes a cada estado de salud, es posible evaluar la eficiencia de las distintas alternativas terapéuticas a lo largo del horizonte temporal elegido⁶.

Una de las principales limitaciones de los modelos de Markov es su conocida falta de «memoria»⁷. En cada ciclo, el modelo pierde la «noción» del estado de salud en el que se encontraba el paciente en el ciclo anterior. En nuestro caso concreto, por ejemplo, un paciente que permaneciera en CF III a lo largo de varios ciclos sería considerado en todos ellos como un paciente que inicia tratamiento en CF III. La simulación de datos a nivel de paciente permite superar parcialmente la limitación anterior mediante el seguimiento individualizado de la evolución de cada paciente⁷. En este modelo, se simuló datos para 1.000 pacientes individuales (simulación de Monte Carlo de primer orden). La evolución del paciente, es decir, las transiciones entre CF, y la incidencia de EA se modelizaron mediante distribuciones de probabilidad discretas. De esta manera, el modelo tiene en cuenta todos los tratamientos previos que ha recibido el paciente a la hora de asignarle un nuevo tratamiento.

En cuanto a las PT entre CF, no existen comparaciones directas de la eficacia de ambrisentan y bosentan. Sin embargo, dado que las poblaciones de inicio de los ensayos pivotaes son similares⁸⁻¹⁰, las PT entre CF se obtuvieron a partir de los datos de los propios ensayos para las dosis de 5 mg/día y 10 mg/día para ambrisentan* y 125 mg dos veces al día (bid) para bosentan (Figura 1)¹⁰.

* Datos en archivo de los estudios ARIES-1 y ARIES-2, por tratarse de información publicada sólo parcialmente.

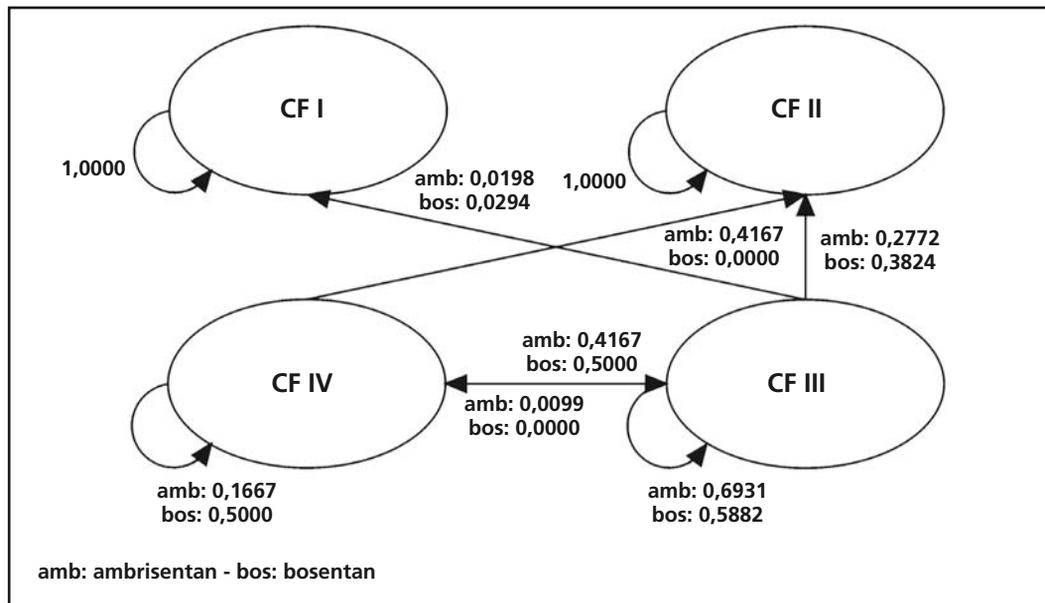


Figura 1. Diagrama del modelo de Markov y probabilidades de transición.

En base a las poblaciones de los ensayos pivotales, sin considerar a los pacientes que se encontraban en CF II en el caso de ambrisentan, se asumió que, en el momento basal, el 90% de los pacientes se encontraba en CF III y que el 10% restante se encontraba en CF IV^{9,10}. Además, las CF I y II se consideraron estados absorbentes a corto plazo^{9,10}, es decir, una vez que el paciente transita desde las CF III y IV a las CF I y II, permanece en ellas. Por esta razón, en este modelo, se ha considerado que ningún paciente inicia tratamiento en CF II.

No se consideraron los estados de trasplante pulmonar y muerte. En el primer caso, en los ensayos pivotales^{9,10}, no se informó sobre pacientes trasplantados. En el segundo caso, en el estudio BREATHE-1, se registró una muerte en 144 pacientes que recibían bosentan y 3 muertes en 69 pacientes que recibían placebo ($p=0,25$)¹⁰. En los estudios ARIES-1 y ARIES-2, no se registró ninguna muerte⁹.

Dado que no existen ensayos clínicos a largo plazo que estudien la eficacia y seguridad del tratamiento secuencial de combinación de la HAP, se consideró un horizonte temporal de 60 semanas (5 ciclos de 12 semanas de duración). No se aplicó tasa de descuento alguna, lo que es habitual cuando se considera un horizonte temporal igual o inferior a un año.

Los resultados en salud se midieron en términos de los años de vida ajustados por calidad (AVAC)^{11,12}. Los AVAC se calculan multiplicando el número de años de vida ganados en una intervención por un índice denominado utilidad, que recoge las preferencias sociales por los estados de salud a los que se enfrentará el paciente durante la evolución de su patología¹³. Por convenio, las utilidades se suelen medir en una escala entre cero: muerte o peor estado de salud imaginable; y uno: salud perfecta o mejor estado de salud imaginable^{13,14}. En nuestro caso, se consideraron utilidades dependientes del estado de

salud, es decir, de la CF, que se obtuvieron a partir de la literatura existente^{15,16} (Tabla 1). Dado que ambrisentan y bosentan son fármacos orales y teniendo en cuenta que el manejo del paciente es similar en las dos alternativas de inicio evaluadas, se ha asumido que la vía de administración no tiene un impacto significativo en la calidad de vida del paciente.

Se siguió la perspectiva del SNS, incluyendo costes directos sanitarios. Un panel de tres expertos neumólogos y cardiólogos con experiencia en el tratamiento de la HAP llegó a un consenso sobre el manejo habitual del paciente que inicia tratamiento con ARE. En la práctica clínica, el paciente agotaría las terapias orales, iniciando tratamiento con ARE o PDE5 y añadiendo posteriormente PDE5 o ARE y, finalmente, prostanoideos. Este estudio se ha centrado exclusivamente en el inicio del tratamiento para la HAP con ARE. Los pacientes iniciaron tratamiento con 5 mg/día de ambrisentan o con bosentan, de forma escalonada, hasta una dosis de 125 mg bid. Los pacientes revisaron su tratamiento cada 12 semanas, es decir, un ciclo, en función de su progreso y de todos los tratamientos recibidos en el pasado.

Ambrisentan cuenta con dos presentaciones comercializadas (5 mg y 10 mg) que tienen un mismo precio. Dependiendo del ciclo y según la opinión de los expertos, entre un 10% y un 20% de los pacientes que se encontraban en CF III y requerían eficacia adicional incrementaron su dosis a 10 mg/día, retrasando la adición de nuevos fármacos. Esta asunción está respaldada por los ajustes de dosis observados a un año en el ensayo de extensión ARIES-E¹⁷, en el que, además, un 91% de los pacientes permanecía en monoterapia.

Se asumió que los pacientes que transitaban a las CF I o CF II mantenían su tratamiento previo. Los pacientes que mantenían o empeoraban su CF debían revisar su tratamiento, bien aumentando la dosis o bien añadiendo

Tabla 1. *Parámetros del modelo*

	Parámetros determinísticos		Distribución	Parámetros probabilísticos	
	Ambrisentan	Bosentan		Ambrisentan	Bosentan
Probabilidades de transición:					
Desde CF III	Ver figura 1		Dirichlet	2, 28, 70, 1	2, 26, 40, 0
Desde CF IV	Ver figura 1		Dirichlet	0, 5, 5, 2	0, 0, 3, 3
Incidencia de eventos adversos:					
Alteraciones hepáticas (>3xLSN)	3,52%	11,20%	beta	4; 109	8; 66
Alteraciones hepáticas (>8xLSN)	0,83%	3,60%	beta	1; 112	3; 71
Edemas	21,83%	13,20%	beta	25; 88	10; 64
Utilidades:					
CF I	0,73		normal	0,73;	0,07
CF II	0,67		normal	0,67;	0,07
CF III	0,60		normal	0,60;	0,06
CF IV	0,52		normal	0,52;	0,05
Costes:					
Ciclo de prostanoides	9.342,81 €		log-normal	9,13;	0,10
Alteraciones hepáticas >3xLSN	196,76 €		log-normal	5,28;	0,10
Alteraciones hepáticas >8xLSN	363,34 €		log-normal	5,89;	0,10
Edemas	85,53 €		log-normal	4,44;	0,10

PDE5 y prostanoides. A fin de simplificar el modelo, dentro de los PDE5, se consideró únicamente el uso de sildenafil. Además, no se incluyó en el análisis el coste de administración de los distintos fármacos ni tampoco el coste de las visitas de seguimiento, ya que, salvo en el caso del manejo de EA, se asumieron comunes a las dos

alternativas evaluadas. Tampoco se contempló el coste de los posibles ingresos hospitalarios por deterioro clínico.

Los algoritmos de manejo consensuados por el panel de expertos se presentan en la figura 2. Los costes farmacológicos, expresados en PVL_{IVA}¹⁸ por tratarse de fárma-

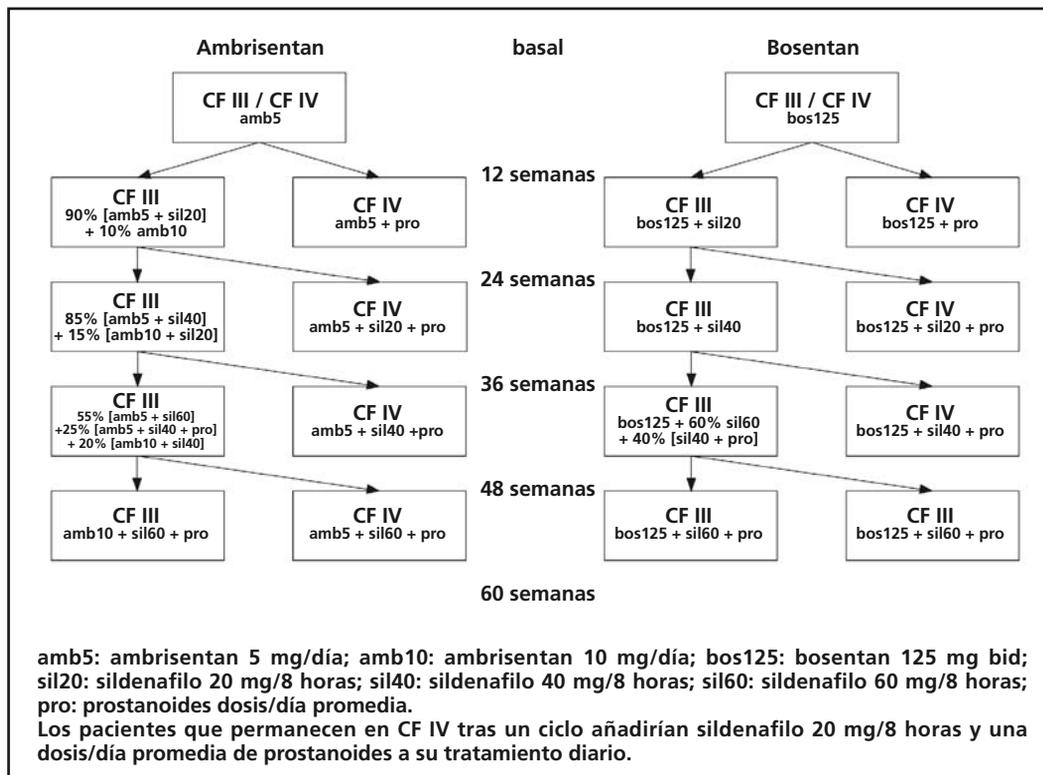


Figura 2. *Algoritmo de manejo del paciente.*

Tabla 2. Costes farmacológicos de la HAP

	Presentación	PVL _{IVA}	Dosis diaria inicial	Coste por ciclo
Ambrisentan	30 comprimidos, 5 mg o 10 mg	2.149,68 €	5 mg	6.019,10 €
Bosentan	56 comprimidos, 125 mg	2.318,94 €	125 mg bid	6.956,82 €
Sildenafil	90 comprimidos, 20 mg	511,35 €	20 mg/8 horas	1.431,78 €
Epoprostenol	1 vial, 500 mcg	63,00 €	9 ng/kg/min	10.584,00 €
Iloprost	30 ampollas, 10 mcg	487,87 €	30 mcg	8.196,22 €
Treprostinil*	20 ml, 5 mcg/ml	11.744,53 €	9,3 ng/kg/min	9.248,23 €
Prostanoides (promedio)				9.342,81 €

*Treprostinil no se comercializa en España. Se ha considerado la media de los precios de Austria, Alemania, Finlandia, Francia, Holanda e Italia.

cos de uso hospitalario, y las dosis iniciales asumidas, que proceden de los ensayos pivotaes^{9,10,19-22}, se presentan en la tabla 2. En el modelo, se consideró un coste promedio para los prostanoides.

Por otro lado, se incluyeron los costes asociados al manejo de EA identificados como «muy frecuentes» en las fichas técnicas de ambrisentan y bosentan²³, y que fueron considerados económicamente relevantes por el panel de expertos: alteraciones hepáticas y edemas. De acuerdo con la opinión del panel de expertos, no se tuvieron en cuenta las cefaleas, un EA común a las dos opciones de tratamiento y de escasa relevancia económica. La incidencia de alteraciones hepáticas clínicamente significativas (>3xLSN) fue del 3,52% y del 11,20% para ambrisentan y bosentan, respectivamente²⁴. La incidencia de alteraciones hepáticas graves (>8xLSN) fue del 0,83% y del 3,60%, respectivamente²⁴. La incidencia de edemas fue del 21,83% y del 13,20%, respectivamente^{9,24}.

El panel de expertos determinó el consumo de recursos asociado al manejo de alteraciones hepáticas y edemas. Las alteraciones hepáticas clínicamente significativas supondrían una visita al especialista y dos visitas quincenales de seguimiento. Las alteraciones hepáticas graves supondrían una visita de urgencia y tres visitas quincenales de seguimiento. Además, en cada una de estas visitas, se realizaría una analítica. Los costes unitarios de las visitas al especialista (61 €), de las visitas de urgencias (162 €) y de las analíticas (4,59 €) se obtuvieron a partir de la Base de Datos de Costes Sanitarios eSalud²⁴. Los edemas supondrían una visita al especialista. Se consideró que un tercio de los pacientes con edemas requerirían una segunda visita. Además, estos pacientes deberían recibir tratamiento con diuréticos. Se consideró un consumo de 40 mg/día de furosemida. El PVL_{IVA} de la presentación de 30 comprimidos de 40 mg es de 1,50 €¹⁸.

Se realizó un análisis de sensibilidad determinístico, considerando las mismas PT para las dos alternativas comparadas, siguiendo un enfoque de minimización de costes⁸. En un primer caso, se consideraron las PT de

ambrisentan para ambas alternativas y, en un segundo caso, las de bosentan. Además, se realizó un análisis de sensibilidad sobre la proporción de pacientes que incrementaron la dosis de ambrisentan a 10 mg/día, retrasando la adición de nuevos fármacos. En el caso base, esta proporción variaba entre un 10% y un 20%, dependiendo del ciclo. En el análisis de sensibilidad, esta proporción varía entre un 5% y un 15% (límite inferior) y entre un 15% y un 25% (límite superior).

Finalmente, se realizó un análisis de sensibilidad probabilístico (simulación de Monte Carlo de segundo orden) sobre los parámetros del modelo que presentan incertidumbre: PT, utilidades, incidencia de EA, costes de manejo de EA y coste de los prostanoides. Las distribuciones de probabilidad asumidas²⁵ y su parametrización se presentan en la tabla 1.

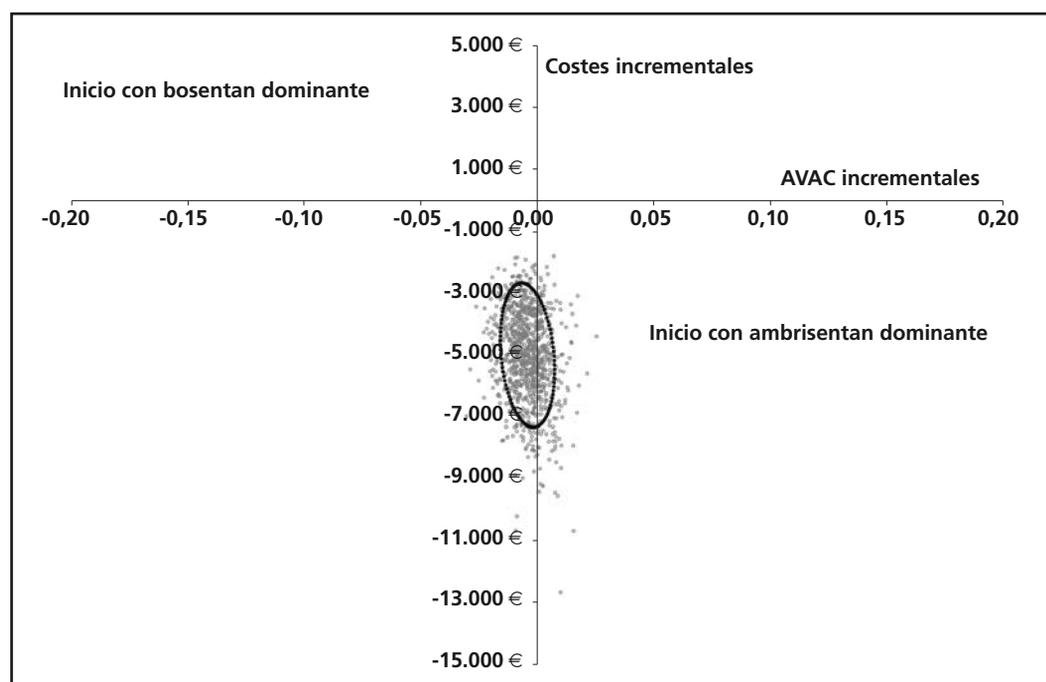
Resultados

En el modelo, no se encontraron diferencias clínicamente relevantes en términos de los AVAC por paciente y año: 0,6853 para el inicio con ambrisentan y 0,6902 para el inicio con bosentan. El inicio con ambrisentan resultó en un coste farmacológico por paciente y año inferior al inicio con bosentan: 35.550 € y 40.224 €, respectivamente. Los costes asociados al manejo de EA también fueron menores en el primer caso: 117 € y 171 €, respectivamente. El inicio con ambrisentan resultó en un coste total evitado por paciente y año de 4.727 €. Cuando se consideraron las mismas PT para las dos alternativas de inicio, siguiendo un enfoque de minimización de costes, el coste total evitado por paciente y año fue de 4.952 €, considerando las PT de ambrisentan, y de 4.767 €, considerando las PT de bosentan. Respecto a la proporción de pacientes que incrementaron la dosis a 10 mg/día de ambrisentan, el coste total evitado por paciente y año oscilaría entre los 4.585 € y los 4.881 € (Tabla 3).

En cuanto al análisis de sensibilidad probabilístico, el inicio con ambrisentan resultó en una diferencia de costes significativamente distinta de cero: -4.982 €;

Tabla 3. Resultados y análisis de sensibilidad

	Inicio con ambrisentan	Inicio con bosentan	Diferencia
Análisis coste-efectividad:			
Coste farmacológico anual	35.550 €	40.224 €	-4.674 €
Coste asociado al manejo de eventos adversos anual	117 €	171 €	-53 €
Coste total anual	35.667 €	40.394 €	-4.727 €
AVAC anuales	0,6853	0,6902	-0,0050
Análisis de sensibilidad determinístico:			
Coste total anual (probabilidades de transición de ambrisentan)	35.675 €	40.628 €	-4.952 €
Coste total anual (probabilidades de transición de bosentan)	35.635 €	40.402 €	-4.767 €
Coste total anual (ambrisentan 10 mg/día, límite inferior)	35.822 €	40.406 €	-4.585 €
Coste total anual (ambrisentan 10 mg/día, límite superior)	35.511 €	40.392 €	-4.881 €
Análisis de sensibilidad probabilístico:			
Coste total anual			-4.982 € [-8.014 €; -2.500 €]
AVAC anuales			-0,0044 [-0,0189; 0,0101]

**Figura 3.** Plano coste-efectividad incremental.

IC95%[-8.014 €; -2.500 €]; mientras que no se detectaron diferencias estadísticamente significativas en los AVAC por paciente y año: -0,0044; IC95%[-0,0189; 0,0101]. Los resultados del análisis probabilístico se presentan en la figura 3. Como se puede observar, todas las simulaciones realizadas se sitúan en la parte negativa del eje de ordenadas, lo que supone una reducción estadísticamente significativa del coste total en el caso del inicio con ambrisentan. Por otro lado, la elipse de confianza se encuentra centrada en el eje de abscisas, lo que indica que no existen diferencias estadísticamente significativas en la efectividad de las dos alternativas comparadas, medida en AVAC.

Discusión

En este trabajo, se ha evaluado la eficiencia del tratamiento secuencial de combinación de la HAP, idiopática o asociada a enfermedad del tejido conectivo, iniciado con ARE y, en función de la evolución del paciente, seguido de PDE5 y prostanoideos, desde la perspectiva del SNS. Se han analizado los resultados en salud y los costes del inicio con ambrisentan frente a bosentan en el tratamiento de la HAP. Hasta la fecha, no se disponía de evidencia farmacoeconómica en nuestro país que evaluara la eficiencia del manejo de los pacientes con HAP que inician tratamiento con ARE.

No existen comparaciones directas de la eficacia de ambrisentan y bosentan. Sin embargo, dado que las poblaciones de inicio de los ensayos pivotaes son similares, las PT entre CF se obtuvieron de los ensayos clínicos frente a placebo. En nuestro caso, esta aproximación sería más realista que la obtención de PT mediante comparación indirecta ajustada por el método de Bucher²⁶, dado que no se asume proporcionalidad entre las PT de las dos alternativas evaluadas. El modelo no ha detectado diferencias clínicamente relevantes ni estadísticamente significativas en la efectividad de ambrisentan y bosentan, medida en AVAC. Este resultado es consistente con revisiones sistemáticas y meta-análisis previos^{8,27,28} y con la opinión *a priori* del panel de expertos clínicos.

En todos los casos estudiados, el tratamiento secuencial de combinación de la HAP iniciado con ambrisentan, y seguido de PDE5 y prostanoides, supuso un coste menor que el tratamiento iniciado con bosentan. Este resultado es consecuencia no sólo del menor coste del tratamiento en monoterapia con ambrisentan, sino también del retraso en la adición de PDE5 y prostanoides que permite el incremento de dosis a 10 mg/día, al mismo coste que la dosis de 5 mg/día, y del menor coste asociado al manejo de EA. En el estudio ARIES-E¹⁷, la proporción de pacientes que incrementaron la dosis de ambrisentan a 10 mg/día era superior al 15% a un año, al 25% a 2 años y al 35% a 3 años. Por tanto, la ventaja económica de ambrisentan frente a bosentan podría ser superior a la evidenciada en nuestro estudio.

Ciertos pacientes que no responden bien a la dosis de 125 mg bid de bosentan pueden mejorar ligeramente su capacidad de ejercicio cuando la dosis se incrementa a 250 mg bid. Sin embargo, la toxicidad hepática de bosentan depende de la dosis administrada, por lo que se aconseja realizar una cuidadosa evaluación del balance beneficio/riesgo²³. Por otro lado, la utilización de esta dosis supondría duplicar el coste del tratamiento habitual con bosentan. Por esta razón, en el modelo, se ha desestimado el tratamiento con 250 mg bid de bosentan.

Aunque la incidencia de EA tiene un impacto limitado en el coste del manejo del paciente con HAP, la presencia de alteraciones hepáticas graves puede suponer la necesidad de discontinuar el tratamiento con bosentan. En estos casos, ambrisentan ha probado ser una alternativa eficaz y segura de tratamiento²⁹. Una de las limitaciones de este trabajo es que el modelo que se presenta no recoge las consecuencias de las discontinuaciones del tratamiento por toxicidad.

Otra de las limitaciones de este trabajo es la no disponibilidad de ensayos clínicos a largo plazo que estudien la eficacia y seguridad del tratamiento secuencial de combinación de la HAP, lo que justifica la necesidad del uso de modelos para la toma de decisiones³⁰. Por este motivo y a juicio del panel de expertos, el horizonte temporal considerado se ha limitado a 60 semanas. Por la

misma razón, las PT del modelo de Markov corresponden al tratamiento con ARE en monoterapia, dado que éstos son los mejores datos disponibles. Esto quiere decir que se está asumiendo que, a medida que transcurren las semanas y la enfermedad progresa, para mantener la efectividad del tratamiento en monoterapia, se deben incrementar las dosis o añadir nuevos fármacos, algo que parece razonable. Esta limitación, por otro lado, es común a las dos alternativas de tratamiento evaluadas.

Como conclusión, este estudio ha evidenciado que el tratamiento secuencial de combinación de la HAP iniciado con ambrisentan y, en función de la evolución del paciente, seguido de PDE5 y prostanoides, proporciona resultados en salud comparables y menores costes que el tratamiento secuencial de combinación iniciado con bosentan. Estos resultados podrían contribuir a la gestión eficiente del presupuesto asignado al tratamiento de los pacientes con HAP.

Conflicto de intereses

Este trabajo ha sido financiado por GlaxoSmithKline, laboratorio comercializador de ambrisentan (Volibris®). Guillermo Villa y Raúl Morano son empleados de GlaxoSmithKline. Antonio Román y Joan Gil declaran no tener ningún conflicto de interés relacionado directa o indirectamente con los contenidos del manuscrito.

Contribución de los autores

Guillermo Villa ha contribuido a la concepción y diseño del trabajo, modelización farmacoeconómica, análisis e interpretación de los datos, escritura del artículo y aprobación de la versión final para su publicación. Raúl Morano, Joan Gil y Antonio Román han contribuido a la concepción y diseño del trabajo, interpretación de los datos, revisión crítica del artículo y aprobación de la versión final para su publicación.

Declaración de publicación preliminar

Este trabajo ha sido presentado parcialmente como póster en el ISPOR 15th Annual European Congress, celebrado en Berlín en noviembre de 2012.

Bibliografía

1. Galiè N, Rubin L. Pulmonary arterial hypertension: epidemiology, pathobiology, assessment and therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43 Supl. S:1-90.
2. Galiè N, Hoeper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barberá J, et al. Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión pulmonar. Versión corregida el 27 de abril de 2011. *Rev Esp Cardiol*. 2009;62:1464.e1-e58.
3. Escribano-Subías P, Blanco I, López-Meseguer M, Jiménez López-Guarch C, Román A, Morales P, et al. Survival in pulmonary hypertension in Spain: insights from the Spanish registry. *Eur Respir J*. 2012;40:596-603.

4. Hoepfer MM, Markevych I, Spiekerkoetter E, Welte T, Niedermeier J. Goal-oriented treatment and combination therapy for pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2005;26:858-63.
5. Harvey RM, EF Doyle EF, Bigger JT, editores. Nomenclature and criteria for diagnosis of diseases of the heart and great vessels. The Criteria Committee of the New York Heart Association. Boston: Little, Brown & Co; 1994.
6. Briggs A, Sculpher M. An introduction to Markov modelling for economic evaluation. *Pharmacoeconomics*. 1998;13:397-409.
7. Briggs A, Claxton K, Sculpher M, editores. Decision modelling for health economic evaluation. Oxford: Oxford University Press; 2006.
8. Dranitsaris G, Mehta S. Oral therapies for the treatment of pulmonary arterial hypertension: a population-based cost-minimization analysis. *Appl Health Econ Health Policy*. 2009;7:43-59.
9. Galiè N, Olschewski H, Oudiz RJ, Torres F, Frost A, Ghofrani HA et al. Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension: results of the ambrisentan in pulmonary arterial hypertension, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, efficacy (ARIES) study 1 and 2. *Circulation*. 2008;117:3010-9.
10. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, Galiè N, Black CM, Keogh A et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2002;346:896-903.
11. Torrance GW, Thomas WH, Sackett DL. A utility maximization model for evaluation of health care programs. *Health Serv Res*. 1972;7:118-33.
12. Torrance GW, Feeny D. Utilities and quality-adjusted life years. *Int J Technol Assess Health Care*. 1989;5:559-75.
13. Drummond MF, Sculpher MJ, Torrance GW, O'Brien BJ, Stoddart GL, editores. Methods for the economic evaluation of health care programmes. Oxford: Oxford University Press; 2005.
14. Torrance GW. Measurement of health state utilities for economic appraisal. *J Health Econ*. 1986;5:1-30.
15. Keogh AM, McNeil KD, Włodarczyk J, Gabbay E, Williams TJ. Quality of life in pulmonary arterial hypertension: improvement and maintenance with bosentan. *J Heart Lung Transplant*. 2007;26:181-7.
16. Garin MC, Clark L, Chumney EC, Simpson KN, Highland KB. Cost-utility of treatments for pulmonary arterial hypertension: a Markov state-transition decision analysis model. *Clin Drug Investig*. 2009;29:635-46.
17. Oudiz R, Allard M, Blair C, Gillies H. Ambrisentan therapy in patients with pulmonary arterial hypertension: 3-year outcome. *Chest*. 2011;140 Suppl. 4 Meeting Abstracts.
18. Bot Plus Web [Base de datos en Internet]. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos [citado 03-06-2013]. Disponible en <https://botplusweb.portalfarma.com>
19. Galiè N, Ghofrani HA, Torbicki A, Barst RJ, Rubin LJ, Badesch D et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2005;353:2148-57.
20. Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, McGoon MD, Rich S, Badesch DB et al. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prosta-cyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 1996;334:296-302.
21. Olschewski H, Simonneau G, Galiè N, Higenbottam T, Naeije R, Rubin LJ, et al. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 2002;347:322-9.
22. Simonneau G, Barst RJ, Galiè N, Naeije R, Rich S, Bourge RC, et al. Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165:800-4.
23. Centro de Información Online de Medicamentos [Base de datos en Internet]. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [citado 03-06-2013]. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es>
24. Base de Datos de Costes Sanitarios eSalud [Base de datos en Internet]. Oblikue Consulting [citado 03-06-2013]. Disponible en: <http://www.oblikue.com>
25. Briggs A, Claxton K, Sculpher M, editores. Decision modelling for health economic evaluation. Oxford: Oxford University Press; 2006.
26. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol*. 1997; 50:683-91.
27. Macchia A, Marchioli R, Tognoni G, Scarano M, Marfisi R, Tavazzi L et al. Systematic review of trials using vasodilators in pulmonary arterial hypertension: why a new approach is needed. *Am Heart J*. 2010;159:245-57.
28. Galiè N, Manes A, Negro L, Palazzini M, Bacchi-Reggiani ML, Branzi A. A meta-analysis of randomized controlled trials in pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2009;30:394-403.
29. McGoon MD, Frost AE, Oudiz RJ, Badesch DB, Galiè N, Olschewski H et al. Ambrisentan therapy in patients with pulmonary arterial hypertension who discontinued bosentan or sitaxsentan due to liver function test abnormalities. *Chest*. 2009;135:122-9.
30. López-Bastida J, Oliva J, Antoñanzas F, García-Altés A, Gisbert R, Mar J, et al. Propuesta de guía para la evaluación económica aplicada a las tecnologías sanitarias. *Gac Sanit*. 2010;24:154-70.

ORIGINALES

Análisis cuantitativo de la variabilidad del gasto farmacéutico en unidades de Dermatología

David Moreno-Ramírez¹, Lara Ferrándiz², Gabriel Ramírez-Soto³ y M^a Dolores Muñozerro⁴

¹ Dirección Médica. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla-España.

² Unidad de Gestión Clínica de Dermatología. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla-España.

³ Unidad de Gestión Clínica de Farmacia Hospitalaria. Hospital Universitario Virgen Macarena Sevilla-España.

⁴ Servicio de Contabilidad Analítica. Servicio Andaluz de Salud. Sevilla-España

Resumen

Introducción: La existencia de variabilidad en el gasto farmacéutico ajustado entre unidades asistenciales plantea la posibilidad de dificultades en el acceso a determinadas opciones terapéuticas, así como un posible gasto farmacéutico evitable. Sin embargo, los análisis de variabilidad de la práctica clínica no incorporan en general el gasto farmacéutico como medida de resultado.

Objetivo: Identificar y cuantificar la variabilidad en cuanto al gasto farmacéutico de unidades de Dermatología comparables del Servicio Andaluz de Salud.

Métodos: Análisis comparativo del gasto farmacéutico de 18 unidades de Dermatología del Servicio Andaluz de Salud, ajustado a población y producción asistencial.

Los datos sobre resultados de contabilidad y producción asistencial (unidades de producción homogénea -UPH-) fueron proporcionadas por Inforcoan, sistema de información de contabilidad analítica del Servicio Andaluz de Salud.

Resultados: La ratio de gasto farmacéutico observada fue de 0,97 €/hab-8,90 €/hab y de 208,45 €/UPH-1.471,95 €/UPH. El coeficiente de correlación de Pearson entre el gasto farmacéutico y la población fue de 0,25 y de 0,35 para el gasto farmacéutico y la producción homogénea ($p=0,32$ y $p=0,15$) respectivamente, ambos indicando la ausencia de correlación y existencia de variabilidad.

Conclusión: El análisis cuantitativo de variabilidad realizado mediante correlación de Pearson ha permitido confirmar y cuantificar la variabilidad existente en cuanto al gasto farmacéutico en unidades de Dermatología comparables.

PALABRAS CLAVE

Gasto farmacéutico; Variabilidad de la práctica clínica; Contabilidad analítica; Dermatología

Quantitative analysis of drug expenditures variability in dermatology units

Abstract

Background: Variability in adjusted drug expenditures among clinical departments raises the possibility of difficult access to certain therapies at the time that avoidable expenditures may also exist. Nevertheless, drug expenditures are not usually applied to clinical practice variability analysis.

Aims: To identify and quantify variability in drug expenditures in comparable dermatology department of the Servicio Andaluz de Salud.

Methods: Comparative economic analysis regarding the drug expenditures adjusted to population and health care production in 18 dermatology departments of the Servicio Andaluz de Salud. The 2012 cost and production data (homogeneous production units -HPU-) were provided by Inforcoan, the cost accounting information system of the Servicio Andaluz de Salud.

Results: The observed drug expenditure ratio ranged from 0.97€/inh to 8.90€/inh and from 208.45€/HPU to 1,471.95€/HPU. The Pearson correlation between drug expenditure and population was 0.25 and 0.35 for the correlation between expenditure and homogeneous production ($p=0.32$ and $p=0.15$, respectively), both Pearson coefficients confirming the lack of correlation and arelevant degree of variability in drug expenditures.

Conclusion: The quantitative analysis of variability performed through Pearson correlation has confirmed the existence of drug expenditure variability among comparable dermatology departments.

KEYWORDS

Health expenditures; Clinical practice variation; Cost-accounting; Dermatology

Farm Hosp. 2013;37(5):366-371

Farm Hosp. 2013;37(5):366-371

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: david.moreno.ramirez.sspa@juntadeandalucia.es (David Moreno Ramírez).

Introducción

Durante la última década la Dermatología, de la misma forma que otras áreas de conocimiento, ha presentado un desarrollo sin precedentes relacionado con las nuevas terapias para enfermedades frecuentes, como la psoriasis. A los beneficios aportados por este grupo de medicamentos en términos de eficacia y efectividad es necesario mencionar el impacto significativo sobre el presupuesto operativo de las unidades de Dermatología. En menos de 10 años el gasto farmacéutico de las unidades de Dermatología se ha multiplicado hasta por 1.000, posicionándose a estas unidades entre las 5 áreas de conocimiento de mayor gasto farmacéutico en hospitales generales, junto con Oncohematología, Reumatología, Aparato Digestivo y Enfermedades Infecciosas, en función de cada centro¹.

Para centros que atienden a poblaciones comparables en cuanto a problemas de salud, el gasto farmacéutico debería ser función directa, desde un punto de vista cuantitativo, de la población a la que atiende y de la actividad asistencial que realiza. Sin embargo, el análisis descriptivo de las cuentas de resultados en farmacia de las unidades presenta diferencias no explicadas por diferencias en factores epidemiológicos ni clínicos.

Esta variabilidad, no cuantificada desde la perspectiva de gasto farmacéutico, lleva al planteamiento de una doble cuestión de la mayor trascendencia para los responsables de los servicios sanitarios. Por un lado, la incertidumbre sobre el mayor nivel de salud de las poblaciones con mayor gasto en farmacia. En segundo lugar la posibilidad de que existan dificultades para el acceso a los tratamientos en diferentes áreas geográficas con menor gasto farmacéutico.

Inforcoan es la aplicación informática corporativa mediante la que el Servicio Andaluz de Salud publica de forma estructurada la información relativa a la contabilidad analítica de sus centros. Inforcoan proporciona información sobre gastos controlables, así como producción asistencial de la totalidad de los centros de responsabilidad del Servicio Andaluz de Salud².

Objetivo

Identificar y cuantificar la variabilidad en cuanto al gasto farmacéutico de unidades de Dermatología comparables del Servicio Andaluz de Salud.

Métodos

Análisis de los datos económicos y de producción asistencial de 18 unidades de gestión clínica de Dermatología del Servicio Andaluz de Salud correspondientes al año 2011 para la cuantificación de la variabilidad en el gasto farmacéutico de unidades comparables.

Se incluyeron en el análisis las unidades de Dermatología de hospitales regionales, de especialidades y comar-

cales del Servicio Andaluz de Salud que cumplieron los siguientes criterios:

- Unidades identificadas como centros de gasto por el sistema Inforcoan.
- Unidades de Dermatología prescriptoras de medicamentos biológicos para la psoriasis. Aunque el objetivo del presente estudio no fue *per se* analizar el gasto farmacéutico derivado de la prescripción de medicamentos biológicos, este grupo de medicamentos representa entre el 80% y el 95% del presupuesto en farmacia de las unidades de Dermatología, por lo que la consideración de este criterio favorecería la comparabilidad de las mismas.

Fueron excluidas del análisis las unidades de Dermatología incluidas en otras unidades como centro de gasto (Medicina Interna, Cirugía General, etc.) en tanto que no se dispone de información contable y de producción diferenciada a partir de los informes de Inforcoan.

Las **variables de estudio** analizadas fueron las siguientes:

- *Tipo de centro*. Los centros hospitalarios del Servicio Andaluz de Salud se clasifican en regionales, de especialidades y comarcales en función de la dotación de la cartera de servicios, correspondiéndose los hospitales regionales con los centros con cartera de servicios integral y de referencia regional para prestaciones específicas. Esta variable se dicotomizó como regional vs no regional (de especialidades y comarcales).
- *Población de referencia*. Número de habitantes adscritos a la unidad asistencial según la población de cupo obtenida a partir de la Base de Datos de Usuarios con fecha de corte 4 de marzo de 2011.
- *Gasto farmacéutico*. Gasto en euros de la unidad asistencial relacionado con el consumo de medicamentos para pacientes hospitalizados en la unidad y de prescripción hospitalaria para pacientes ambulatorios.
- *Producción homogénea (PH)*. La PH es un indicador sintético que resume, en puntos y para cada centro de responsabilidad, la producción total de la unidad incorporando la actividad de cada línea de producción mediante la aplicación de un coeficiente (puntos GRD=1; primeras consultas=0,074; pruebas funcionales=0,037, etc.). De esta manera la PH es un indicador homogeneizado de producción, medido en puntos y que permite la comparación entre unidades y centros.

Los datos sobre resultados de contabilidad y producción asistencial (producción homogénea) fueron proporcionadas por Inforcoan en su actualización de 19 de noviembre de 2012, versión en la que están disponible

los datos correspondientes al año 2011 de la totalidad de los centros y unidades de responsabilidad del Servicio Andaluz de Salud.

Con el objetivo de evitar la identificación de las unidades asistenciales analizadas tanto la población de referencia, como la PH fueron enmascaradas en el apartado resultados, presentando en dicho apartado las medidas de resultado que se describen a continuación. En este mismo sentido, la identificación de los centros de 1 a 18 es aleatoria.

Medidas de resultado

- *Ratio de gasto farmacéutico por habitante (€/hab)*, obtenida mediante la división del gasto farmacéutico de la unidad por la población de referencia adscrita a la misma. Esta medida de resultado permite ajustar el gasto farmacéutico a la población atendida partiendo de la hipótesis inicial de un mayor gasto farmacéutico en unidades con una mayor población adscrita.
- *Ratio de gasto farmacéutico por unidad de producción homogénea (€/UPH)*, obtenida mediante la división del gasto farmacéutico por la producción homogénea de la unidad. Esta medida de resultado permite ajustar el gasto farmacéutico a la producción asistencial de la unidad partiendo de la hipótesis de un mayor gasto farmacéutico derivado de una mayor producción o actividad asistencial.

Para la cuantificación de la variabilidad se aplicaron las siguientes medidas:

- *Correlación del gasto farmacéutico con la población adscrita*, que permitió confirmar y cuantificar la variabilidad observada en la ratio de gasto farmacéutico por habitante.
- *Correlación del gasto farmacéutico con la producción homogénea*, que permitió confirmar y cuantificar la variabilidad observada en la ratio de gasto farmacéutico por unidad de producción homogénea.

Análisis estadístico

La variabilidad de las medidas de resultado definidas se cuantificó mediante el test de correlación de Pearson (r), previa comprobación de la normalidad de la distribución de las variables mediante test de Shapiro-Wilks, test de normalidad recomendado para distribuciones con menos de 30 observaciones ($n=18$)³.

La interpretación aplicada para el coeficiente de Pearson fue la siguiente: $r=0$, no existe correlación entre las dos variables. $r>0$, valor positivo o de asociación directa en la que al aumentar una variable también aumenta la segunda. $r>0,30$, asociación débil. $0,30 \leq r \leq 0,70$, asociación

moderada. $r>0,70$, asociación fuerte. La significación estadística para el coeficiente de Pearson se definió para una p bilateral $<0,05$.

Para la identificación de valores extremos, outliers, se aplicó el método del rango intercuartílico considerando valores extremos a aquellos no incluidos en el intervalo comprendido entre ($\text{media}-1,5 \times \text{rango IQ}$) y ($\text{media}+1,5 \times \text{rango IQ}$).

Los análisis descriptivos, de correlación y contraste de hipótesis fueron realizados mediante SPSS® 15.0 con representación de gráficos de dispersión y tablas en Excel® 2010.

Resultados

Un total de 18 unidades de Dermatología fueron analizadas en el presente estudio, con una población de referencia adscrita de 6.178.709 habitantes, el 73,80% de la población de la Comunidad Autónoma de Andalucía⁴. Los 5 hospitales regionales del Servicio Andaluz de Salud fueron incluidos en el análisis.

El gasto farmacéutico total de las unidades de Dermatología analizadas fue de 17.750.783 €, correspondiente al 3,04% del gasto farmacéutico total de los 18 hospitales incluidos en el análisis. La producción homogénea de la totalidad de las unidades de Dermatología analizadas, 35.467 unidades de PH, representó el 2,36% de la producción homogénea de todos los centros estudiados.

La ratio de gasto farmacéutico por habitante de las unidades de Dermatología osciló de 0,97 €/hab y 8,90 €/hab, con una media ponderada de 3,12 €/hab para la totalidad de los centros. Para la producción homogénea la ratio de gasto osciló entre 208,45 €/UPH y 1.471,95 €/UPH, con una media ponderada de 533,01 €/UPH (Tabla 1). En los hospitales regionales, la ratio de gasto farmacéutico por habitante osciló entre 0,97 €/hab y 6,16 €/hab, con una media ponderada de 2,69 €/hab. El gasto farmacéutico en relación a la producción homogénea osciló entre 208,45 €/UPH y 1.471,95 €/UPH, con una media ponderada de 538,23 €/UPH. En el resto de hospitales (comarcales y de especialidades) la ratio de gasto farmacéutico por habitantes osciló entre 1,59 €/hab y 8,90 €/hab, con un valor promedio de 3,44 €/hab. En relación a la producción homogénea la ratio de gasto farmacéutico en este grupo de hospitales fue de 208,45-1.40,33 €/UPH, con una media de 528,19 €/UPH.

Los centros analizados demostraron una correlación fuerte y estadísticamente positiva ($r=0,82$; $p=0,001$) entre la población de referencia y la producción homogénea, correlación esperada que refuerza la comparabilidad de los centros incluidos en el estudio. Con respecto al análisis de correlación entre el gasto farmacéutico y las variables independientes (población, producción homogénea) se observó correlación positiva, moderada y estadísticamente significativa exclusivamente para la correlación entre el gasto farmacéutico y la producción

Tabla 1. Medidas de resultado del análisis de variabilidad del gasto farmacéutico

Centro	PH/Pob (UPH/hab)	GF/Pob (€/hab)	GF/PH (€/UPH)
1	36,91	6,16	1.471,95
2	40,85	5,54	831,36
3	40,70	8,90	1.040,33
4	35,99	3,70	719,19
5	31,69	2,35	675,78
6	36,35	3,61	566,65
7	52,53	3,63	513,82
8	26,44	1,52	511,25
9	35,99	1,89	443,14
10	43,02	2,38	441,73
11	25,66	0,97	216,25
12	58,85	3,63	417,26
13	60,30	3,57	382,52
14	42,99	1,59	311,44
15	39,63	1,54	275,24
16	34,04	1,23	253,08
17	48,49	1,85	208,45
18	35,16	2,01	314,74
Media ponderada	40,31	3,12	533,01
Desviación estándar	9,66	2,04	324,01

GF: gasto farmacéutico; Hab: habitante; PH: producción homogénea; Pob: población de referencia; UPH: unidad de producción homogénea.

homogénea en unidades de Dermatología de hospitales no regionales (comarcales y de especialidades). El resto de los análisis de correlación demostraron correlaciones

débiles o moderadas y sin significación estadística, e incluso inversa en el caso de los hospitales regionales (Tabla 2, Figuras 1 y 2).

Tabla 2. Correlación de Pearson entre las variables de estudio

	Serie global			Hospitales regionales		Resto hospitales	
	PH/Pob	GF/Pob	GF/PH	GF/Pob	GF/PH	GF/Pob	GF/PH
r de Pearson	0,82	0,25	0,35	-0,21	-0,09	0,52	0,64
p	0,001	0,32	0,15	0,74	0,88	0,07	0,02

Pob: población de referencia; PH: producción homogénea; GF: gasto farmacéutico; p: significación estadística bilateral.

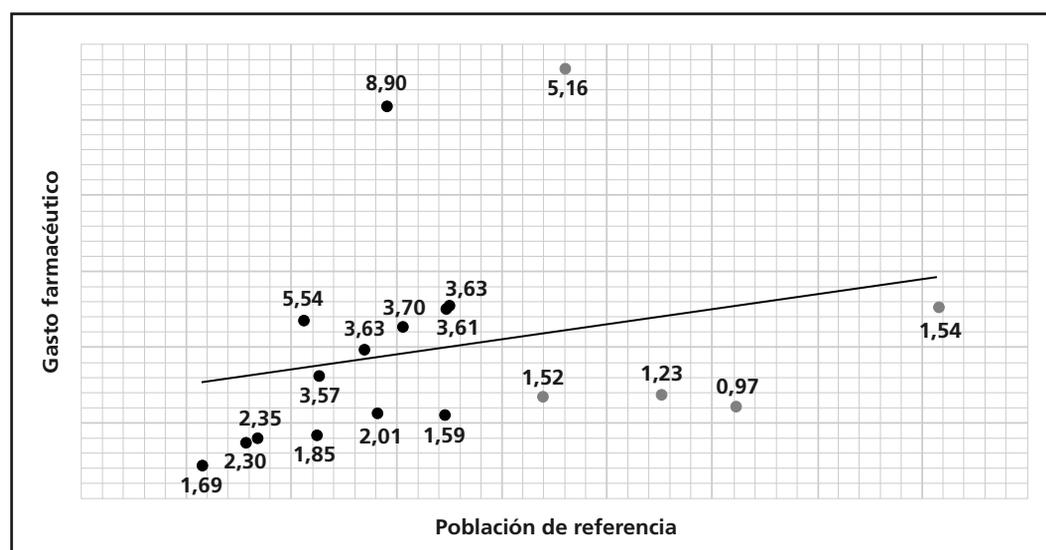


Figura 1. Diagrama de dispersión de la correlación entre el gasto farmacéutico y la población de referencia de las unidades de Dermatología analizadas. El valor asociado a cada punto se corresponde con la ratio gasto farmacéutico por población de referencia (€/hab). Punto gris: unidad de Dermatología de hospital regional. Punto verde: unidad de Dermatología de hospital no regional (de especialidades y comarcales).

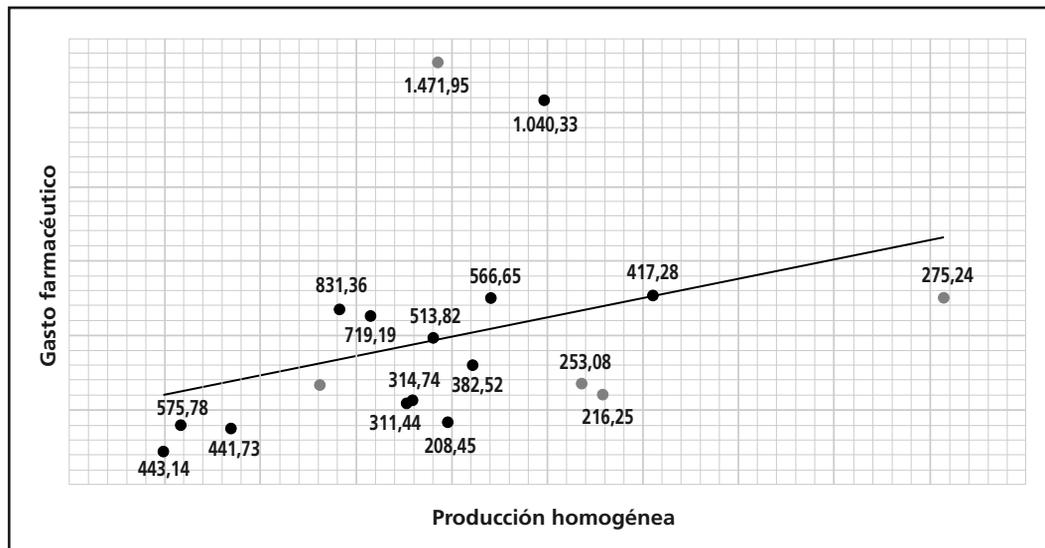


Figura 2. Diagrama de dispersión de la correlación entre el gasto farmacéutico y la producción homogénea de las unidades de Dermatología analizadas. El valor asociado a cada punto se corresponde con la ratio gasto farmacéutico por unidad de producción homogénea (€/UPH). Punto gris: unidad de Dermatología de hospital regional. Punto verde: unidad de Dermatología de hospital no regional (de especialidades y comarcas).

Tabla 3. Correlación de Pearson entre las variables de estudio con exclusión de los valores extremos, outliers, para cada variable

	Serie global			Hospitales regionales		Resto hospitales	
	PH/Pob	GF/Pob	GF/PH	GF/Pob	GF/PH	GF/Pob	GF/PH
r de Pearson	0,84	0,35	0,47	0,83	0,83	0,68	0,68
p	0,001	0,17	0,06	0,16	0,17	0,015	0,016

Pob: población de referencia; PH: producción homogénea; GF: gasto farmacéutico; p: significación estadística bilateral.

El análisis de valores extremos identificó la ratio GF/Pob=8,90 €/hab como *outlier* (intervalo para la definición de valores extremos: 0,01-6,22 €/hab). Para la ratio GF/PH se identificó como *outlier* la ratio 1.471,95 €/UPH (intervalo para la definición de valores extremos: -43,35-1.109,37 €/UPH).

El análisis de correlación realizado una vez excluidos los *outliers* modificó los coeficientes de Pearson sin alcanzar significación estadística excepto en el caso de la ratio de GF/Pob en el grupo de hospitales no regionales, en los que alcanzó una correlación moderada estadísticamente significativa (Tabla 3).

Discusión

La variabilidad en la práctica clínica se mide habitualmente mediante la comparación de las tasas de indicación de determinados procedimientos diagnósticos o terapéuticos, que informan de manera indirecta sobre la dotación o utilización de los recursos en los distintos ámbitos asistenciales comparados (áreas geográficas, centros, etc.)⁵. El análisis de variabilidad realizado se ha basado en indicadores económicos ajustados a población y producción asistencial, los cuales han demostrado variabilidad significativa en cuanto al gasto farmacéutico de unidades de Dermatología del ámbito del Sistema Sanitario Público de Andalucía. La principal ventaja de

esta metodología de evaluación de la variabilidad basada en indicadores económicos ajustados consiste en que permite confirmar la existencia de dicha variabilidad y cuantificar la intensidad de la misma en base a un modelo matemático, en este caso mediante correlaciones de Pearson³.

El análisis muestra la variabilidad como la ausencia de correlación entre variables (población, producción y gasto farmacéutico) que en condiciones ideales deberían presentar una correlación positiva y robusta. En ausencia de diferencias clínico-epidemiológicas entre las poblaciones estudiadas, la ausencia de correlación observada entre las mismas lleva al planteamiento de dos cuestiones nucleares. Por un lado la posibilidad de que existan dificultades o limitaciones al acceso a determinados tratamientos en las poblaciones con un gasto farmacéutico ajustado más bajo. Por otro lado cobra especial interés en el escenario financiero actual la posibilidad de un gasto farmacéutico evitable en aquellas poblaciones que presentan las ratios de gasto más elevadas. Ambas opciones son igualmente relevantes pero también igualmente difíciles de abordar. En el marco actual no existen elementos de evaluación que nos permitan afirmar que las poblaciones en las que se observan los gastos farmacéuticos más elevados presenten mejores niveles de salud, ni por el contrario que los individuos adscritos a las áreas con consumo farmacéutico más ajustado estén siendo

infratratados, presenten tasas más elevadas de ingresos hospitalarios, incapacidad, etc. Actualmente la evaluación terapéutica se centra en la perspectiva de la eficacia durante la fase de desarrollo clínico de las moléculas, que en algunos casos se extiende a estudios de efectividad en condiciones de práctica clínica. La evaluación de resultados finalistas o intermedios correlacionados con los recursos incorporados para su consecución representa una necesidad para mejorar la eficiencia y reorientar los recursos hacia escenarios asistenciales en los que puedan mejorarse los niveles de salud de las poblaciones⁶.

El presente análisis no tiene como objetivo analizar la variabilidad de la prescripción de medicamentos biológicos para la psoriasis. Sin embargo, este grupo de medicamentos representa actualmente entre el 80% y el 95% del gasto farmacéutico de las unidades de Dermatología analizadas. Con respecto a los medicamentos biológicos para la psoriasis existen numerosos documentos de consenso nacionales e internacionales para la indicación y prescripción de medicamentos biológicos⁷. Es la aplicación homogénea de estos documentos y protocolos lo que permitirá atenuar la variabilidad observada en las unidades de Dermatología en cuanto al gasto farmacéutico.

El análisis realizado presenta fortalezas y debilidades que deben ser consideradas en la interpretación de los resultados obtenidos. Con respecto a las fortalezas cabe destacar la representatividad de las unidades analizadas en tanto que incluyen el 73,35% de la población andaluza. En segundo lugar, la fiabilidad de la fuente de información empleada; la aplicación Inforcoan proporciona información sobre gastos controlables (personal, fungibles, fármacos, prestaciones, servicios) y producción asistencial (consultas externas, GRD, CMA, producción homogénea, etc.) que permiten no solo la metodología aplicada en este estudio sino cualquier otro tipo de abordaje para el *benchmarking* entre unidades asistenciales del Sistema Sanitario Público de Andalucía.

Con respecto a las limitaciones potenciales cabe mencionar la comparabilidad de las poblaciones de referencia en cuanto a la prevalencia y tipología de los problemas de salud atendidos. Sin embargo, el análisis se limita a unidades de Dermatología de la Comunidad Autónoma de Andalucía por lo que no son esperables diferencias significativas en cuanto a la prevalencia ni presentación clínica de las enfermedades dermatológicas. Con respecto a la comparabilidad de la casuística, o complejidad de las unidades, el análisis estratificado para cada tipo de centro (regional vs no regional) demostró una mayor variabilidad entre las unidades de hospitales regionales, y por tanto de casuística absolutamente comparable, que entre las unidades de hospitales no regionales en las que es esperable una mayor variabilidad en cuanto a la casuística atendida. Finalmente, la observación de valores extremos planteó la posibilidad de justificar la variabilidad observada en la presencia de valores extremos. Sin embargo, la variabilidad de la serie total, así como la de

los hospitales regionales se mantuvo después de la exclusión de *outliers*. La reducción de la variabilidad observada después de la exclusión del *outlier* de las unidades de centros no regionales explica parte de esta variabilidad.

En conclusión, el análisis realizado ha permitido confirmar y cuantificar la variabilidad existente en cuanto al gasto y por tanto al consumo farmacéutico de unidades de Dermatología comparables. A partir de esta confirmación se necesitarían estudios de evaluación del impacto en salud de esta variabilidad, evaluación que representa uno de los retos de los sistemas sanitarios en el marco financiero actual.

Contribuciones de los autores

David Moreno-Ramírez: Concepción y diseño del trabajo, recogida, análisis e interpretación de los datos. Escritura del artículo.

Lara Ferrándiz: Concepción y diseño del trabajo, recogida, análisis e interpretación de los datos. Revisión crítica del artículo y contribuciones intelectuales. Aprobación de la versión final.

Gabriel Ramírez-Soto: Diseño del trabajo, análisis e interpretación de los datos. Revisión crítica del artículo y contribuciones intelectuales. Aprobación de la versión final.

M^a Dolores Muñozerro: Recogida, análisis e interpretación de los datos. Revisión crítica del artículo y contribuciones intelectuales. Aprobación de la versión final.

Los autores de este estudio no presentan conflictos de intereses que declarar en relación al tema que motiva el manuscrito.

El presente estudio no ha contado con financiación de instituciones públicas ni privadas.

Bibliografía

1. Ferrándiz C, Carrascosa JM, Boada A. A new era in the management of psoriasis? The biologics: facts and controversies. Clin Dermatol. 2010;28:81-7.
2. Contabilidad Analítica de Gestión por Centros de responsabilidad de Hospitales, Distritos de Atención Primaria y Áreas de Gestión Sanitaria del Servicio Andaluz de Salud. Sistema Inforcoan. Servicio Andaluz de Salud. http://www.sas.junta-andalucia.es/library/plantillas/externa.asp?pag=http://inforcoan.sas.junta-andalucia.es/portal_InforCoan/. Último acceso 18 de diciembre de 2012.
3. Fay MP, Halloran ME, Follman Da. Accounting for variability in sample size estimation with applications to nonadherence and estimation of variance and effect size. Biometrics. 2007;63:465-74.
4. Censo de población y viviendas 2011. Resultados nacionales, por comunidades autónomas y provincias [Internet]. Instituto Nacional de Estadística; [Consultado el 16-12-2012]. Disponible en: <http://ine.es/jaxi/tabla.do>. Último acceso 16 de diciembre de 2012.
5. Atlas de Variaciones en la Práctica Médica [Internet]; [Consultado el 20-12-2012]. Disponible en: <http://atlasvpm.org/avpm/>.
6. Joynt KE, Jha AK. The relationship between cost and quality: no free lunch. JAMA. 2012;307:1082-3.
7. Puig L, Carrascosa JM, Daudén E et al. Spanish evidence-based guidelines on the treatment of moderate to severe psoriasis with biologics agents. Actas Dermosifiliogr. 2009;100:386-413.

ORIGINALES

Análisis de la prescripción de oxigenoterapia continua domiciliaria tras intervención farmacéutica

E. Quintero Pichardo

Especialista en Farmacia Hospitalaria y Análisis Clínicos. Directora de la Unidad de Gestión Clínica de Farmacia. Hospital General de Riotinto. Área de Gestión Sanitaria Norte de Huelva. Minas de Riotinto. Huelva.

Resumen

Objetivos: Analizar la evolución en la adecuación clínica de la prescripción de Oxigenoterapia Continua Domiciliaria a la normativa vigente en el Servicio Andaluz de Salud.

Metodología: Se revisaron en un estudio previo las prescripciones nuevas y de continuación de oxigenoterapia continua domiciliaria realizadas desde Enero 2008 a Diciembre 2009. Se constituyó una Comisión de Seguimiento Multidisciplinar y se volvió a analizar la adecuación de la prescripción tras dos intervenciones farmacéuticas desde Abril 2011 a Marzo 2012. Se realizó análisis estadístico, mediante programa SPSS 15,0 para Windows, siendo la variable dependiente la adecuación a la hoja correcta de primera prescripción y continuación; y como independiente, las distintas unidades prescriptoras. En los casos en que se realizó la prescripción en hoja correcta, se analizaron las variables de cumplimentación obligatoria.

Resultados: Se revisaron manualmente 163 prescripciones, con un porcentaje de adecuación a la normativa del 66,30%, algo superior a los resultados del estudio previo (55,72% en 2008; 47,70% en 2009). La intervención realizada no alcanzó en mayor grado las perspectivas por falta de recursos económicos y materiales, afectando a uno de los objetivos fundamentales que eran las revisiones de pacientes.

Conclusiones: La intervención farmacéutica ha conseguido que la prescripción se adecue en mayor proporción a la normativa y se realice mejor, pero no se ha podido controlar el tema de las revisiones al depender de otras especialidades médicas y unidades administrativas que solicitaban aumento de recursos tecnológicos y humanos que facilitaran el control.

PALABRAS CLAVE

Gases medicinales; Oxigenoterapia continua domiciliaria; Adecuación prescripción clínica

Prescription analysis of continuous home care oxygen therapy after intervention pharmaceutical

Abstract

Objectives: Analyze developments in the clinical adequacy of prescribing continuous home oxygen therapy to current regulations in the Andalusian Health Service.

Methodology: Were reviewed in a previous study requirements and continuing new domiciliary oxygen therapy conducted from January 2008 to December 2009. It constituted a Monitoring Committee Multidisciplinary and turned to analyzing the appropriateness of prescribing after two pharmaceutical interventions from April 2011 to March 2012. Statistical analysis was performed by SPSS 15.0 for Windows, the dependent variable being the correct blade adjustment to the first prescription and then, and as independent prescribing different units. In cases in which the prescribing correct sheet, variables were analyzed mandatory.

Results: 163 prescriptions were checked manually with a rate of compliance with the regulations of 66.30%, slightly higher than the results of the previous study (55.72% in 2008, 47.70% in 2009). The intervention did not achieve a greater degree the outlook for lack of financial and material resources, affecting one of the fundamental objectives were patient reviews.

Conclusions: Pharmaceutical intervention has ensured that the prescription conforms to the rules and perform better, but has not been able to control the issue of revisions to rely on other medical and administrative units requesting increased technological and human resources to facilitate control.

KEYWORDS

Medical gases; Continuous home oxygen therapy; Clinical prescribing adequacy

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: esperanza.quintero.sspa@juntadeandalucia.es (Esperanza Quintero).

Introducción

Los gases medicinales forman parte del conjunto de medicamentos utilizados en el adecuado tratamiento de las enfermedades, por lo que su prescripción se ha de realizar con la misma precisión y cuidado que con el resto de medicamentos¹.

El capítulo V de la Ley 29/2006², de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios, regula las garantías sanitarias de los medicamentos especiales, entendiendo como tales a aquellos que por sus características particulares requieren una regulación específica. En esta categoría se incluyen los gases medicinales.

Pasan a tener desarrollo reglamentario mediante Real Decreto (RD) 1800/2003³, de 26 de Diciembre, por el que se regulan los gases medicinales y posteriormente por RD 1345/2007⁴, de 11 de Octubre, que deroga el anterior, el cual define en su artículo 2:

- Medicamentos especiales: aquellos que requieren un tratamiento especial a efectos de demostrar su calidad, seguridad y eficacia.
- Gases medicinales: es el gas o mezcla de gases destinado a entrar en contacto directo con el organismo humano o animal y que, *actuando principalmente por medios farmacológicos, inmunológicos o metabólicos*, se presente dotado de propiedades para prevenir, diagnosticar, tratar, aliviar o curar enfermedades o dolencias. Se consideran gases medicinales los utilizados en terapia de inhalación, anestesia, diagnóstico «in vivo» o para conservar y transportar órganos, tejidos y células destinados al trasplante, siempre que estén en contacto con ellos. Se entenderá por *gases medicinales licuados, el oxígeno líquido, nitrógeno líquido y protóxido de nitrógeno líquido*, así como cualquier otro que con similares características y utilización, puedan fabricarse en el futuro.

Su uso en los centros sanitarios tiene una sólida implantación y un aumento constante en consumos y tipos de terapias, pues los hospitales necesitan una gran variedad de gases para llevar a cabo su actividad diaria. Tanto la calidad, cantidad y variedad de los mismos está creciendo debido a nuevas aplicaciones, aplicaciones existentes más utilizadas y a la utilización de técnicas más precisas¹.

En *los hospitales* se pueden suministrar, atendiendo a su estado físico, en fase líquida (gases licuados y criogénicos) y/o en fase gaseosa (comprimidos)¹.

El uso de *gases medicinales a nivel extrahospitalario* es conocido como Terapia Respiratoria Domiciliaria (TRD). Es un «servicio de salud a domicilio» que contribuye a que miles de pacientes con problemas respiratorios, apnea del sueño o enfermedades crónicas puedan disfrutar de una «mejor calidad de vida». Estas técnicas, realizadas bajo una adecuada supervisión médica y un control por el hospital de referencia, suelen ser coste-efectivas, pues

implican una disminución de visitas a las unidades de urgencias, disminución de las estancias hospitalarias, y descenso en el uso de recursos hospitalarios. El coste de estas técnicas es imputado al hospital al que están adscritos los usuarios de la zona, hecho que supone un importante montante económico.

Dentro de estas TRD esta la Oxigenoterapia Continua Domiciliaria (OCD), que consiste en la administración de oxígeno en el domicilio a pacientes estables en situación de insuficiencia respiratoria crónica. En esta técnica interviene un medicamento, el oxígeno medicinal⁵.

Respecto a la dispensación de OCD, es diferente a la del resto de medicamentos. Así, aunque la ley 29/2006² establece en su artículo 2.6, que la custodia, conservación y dispensación de medicamentos corresponde a las oficinas de farmacia y a los Servicios de Farmacia de hospitales, centros de salud y estructuras de atención primaria, el Artículo 52 de la citada ley señala:

1. Los gases medicinales se consideran medicamentos y están sujetos al régimen previsto en esta Ley, con las particularidades que reglamentariamente se establezcan.
2. Sin perjuicio de lo dispuesto en el Artículo 2.6 de esta Ley, las empresas titulares, fabricantes, importadoras y comercializadoras de gases medicinales licuados podrán suministrarlos, conforme determinen las autoridades sanitarias competentes, a los centros de asistencia sanitaria, de atención social, a los pacientes con TRD, así como a los establecimientos clínicos veterinarios legalmente autorizados. A tales efectos, se entenderá por gases medicinales licuados el *oxígeno líquido, nitrógeno líquido y protóxido de nitrógeno líquido* así como cualesquiera otros que, con similares características y utilización, puedan fabricarse en el futuro.

Es decir, se realiza dispensación directa sin intervención del farmacéutico, con el único requisito especificado en artículo 61.3 del RD 1345/2007⁴: «la entrega directa a los pacientes en los casos de terapia a domicilio exigirá la presentación de la correspondiente orden médica debidamente cumplimentada por el facultativo prescriptor. Las condiciones específicas de dispensación se desarrollarán reglamentariamente».

Ante ello, la *gestión del farmacéutico en la TRD, y más concretamente en la OCD*, no se produce en la casi totalidad de las Comunidades Autónomas. No existe intervención farmacéutica por parte de las oficinas de farmacia ni de los Servicios de Farmacia Hospitalaria. Sólo el Servicio Gallego de Salud (SERGAS) especifica en el «Procedimiento de gestión de gases medicinales en el medio sanitario⁶, en apartado Procedimientos, punto 9: Prescripción y dispensación de oxigenoterapia ambulatoria, que «la prescripción, tanto al alta hospitalaria como por el servicio especializado ambulatorio, tendrá la conformi-

dad para su dispensación de un farmacéutico responsable designado por la entidad sanitaria que presta la asistencia a domicilio».

De forma generalizada no se reconoce la validación farmacéutica necesaria para establecer un Uso Racional de los medicamentos, asociado al correspondiente seguimiento farmacoterapéutico. En el hospital de Riotinto, es el servicio de atención al usuario el encargado de receptionar las prescripciones y facturas de los tratamientos prescritos, previamente a dar la conformidad para el abono por parte del centro⁵.

Objetivo

Tras realizar intervención farmacéutica, analizar la evolución en la adecuación clínica de la prescripción de OCD realizada por los facultativos especialistas o unidades especializadas, a la normativa vigente en el Servicio Andaluz de Salud (SAS).

Método

Ámbito del estudio

Se definió en el Área de Gestión Sanitaria Norte de Huelva (AGSNH) perteneciente al SAS. El hospital de Riotinto es de nivel IV con un único Facultativo Especialista de Área de Neumología, adscrito al Servicio de Medicina Interna.

Periodo de estudio

Tres años. Se realizó un análisis previo a la intervención farmacéutica durante un periodo de dos años (Enero 2008 – Diciembre 2009) y otro de un año posterior a la misma (Abril 2011- Marzo 2012).

Población de estudio

Los usuarios del AGSNH, diagnosticados con diversas patologías que presentaron situaciones clínicas y criterios para la indicación de OCD. Población del Área que recibió asistencia sanitaria: 71.340 habitantes.

Selección de la muestra

Criterios de inclusión: no se establecieron para ninguno de los objetivos propuestos. Se analizaron todos los datos del periodo de estudio, con objeto de obtener la mayor información posible.

Criterios de exclusión: no se establecieron.

Tipo, diseño y dimensiones del estudio

Se realizó un análisis retrospectivo descriptivo longitudinal de todas las prescripciones realizadas durante un

periodo de tres años (dos previos a la intervención, un año posterior a la misma).

Regulación de las TRD a nivel nacional y en Andalucía

Para poder analizar la adecuación, se revisó la regulación de la TRD:

A nivel estatal

Está vigente la Orden de 3 de Marzo de 1999⁷ para la regulación de las técnicas de TRD en el Sistema Nacional de Salud, que tiene por objeto establecer los requisitos y las situaciones clínicas que justificarían las indicaciones de la oxigenoterapia y otras técnicas de TRD reguladas por la misma, entendiendo como tales la OCD; Ventilación mecánica a domicilio (VMD)^{8,9} tratamiento ventilatorio del síndrome de apnea-hipopnea del sueño (SAHS) a domicilio; y aerosolterapia.

En cuanto a la prescripción: *Corresponde al Instituto Nacional de Salud o a los Servicios de Salud de las Comunidades Autónomas definir los médicos especialistas o las unidades especializadas que pueden prescribir estas prescripciones, los sistemas de dispensación a domicilio y las gestiones de dispensación y control, en sus respectivos ámbitos de gestión y competencias, de acuerdo con los protocolos que establezcan al efecto.*

Servicio Gallego de Salud

Fundada en la Orden anterior, la Consejería de Salud de la Xunta de Galicia, publicó en Diario Oficial de Galicia número 219, de fecha 13 de Noviembre de 2007, la Orden de 17 de Octubre de 2007¹⁰ por la que se regulan las TRD en el SERGAS.

Andalucía. SAS

Se tuvieron en cuenta las siguientes circulares y Resolución que regulan la primera prescripción y el seguimiento y control de los pacientes con OCD:

- Circular SC 6/1.997¹¹, de 17 de Julio, por la que se establece el protocolo para la prescripción de OCD y pautas de seguimiento en pacientes atendidos por el SAS, cuyo ámbito de aplicación son los hospitales del SAS y los distritos sanitarios de atención primaria. Con el fin de que la OCD se aplique según criterios clínicamente avalados, se establecen entre sus instrucciones:

1. La prescripción de OCD a pacientes con insuficiencia respiratoria crónica a los que se les ha efectuado una gasometría en sangre arterial, se realizará cuando se presenten los criterios clínicos

- y gasométricos recogidos en la Circular, de acuerdo con las recomendaciones de la Sociedad Española de Patología Respiratoria y Cirugía Torácica (SEPAR)¹².
2. La prescripción se realizará por especialistas que posean suficiente formación y experiencia en la evaluación y tratamiento de enfermedades que cursan con insuficiencia respiratoria crónica. A estos efectos, las Direcciones Gerencias de los hospitales acordarán con los servicios clínicos los facultativos que podrán realizar este tipo de prescripciones, en función de las necesidades asistenciales existentes. La primera prescripción se formalizará mediante cumplimentación de la ficha descrita en el Anexo II de esta Circular, que fue sustituido por anexo IX de la Resolución 700/2003¹³.
 3. Establecida la primera indicación, en plazo no superior a seis meses y comprobado el correcto y completo tratamiento del paciente, se procederá a la autorización de continuidad del tratamiento mediante la valoración del protocolo que aparece en el Anexo III de esta Circular, sustituido por el X de la Resolución 700/2003¹³.
 4. Excepcionalmente, se podrá prescribir oxigenoterapia para pacientes en fase terminal que la precisen, sin necesidad de gasometría, utilizando el Anexo IX de la Resolución 700/2003¹³, e indicando esta circunstancia en el apartado de «Observaciones».
- Circular SC 2/1998¹⁴, de 22 de Junio, por la que se establece el protocolo para la prescripción de OCD en su modalidad de oxigenoterapia líquida (OL) y pautas de seguimiento en pacientes atendidos por el SAS, cuyo ámbito de aplicación son los hospitales del SAS. La OL supone un avance importante como fuente de oxígeno para su administración a determinados pacientes con limitación crónica al flujo aéreo. No todos los pacientes tributarios de OCD pueden beneficiarse de la OL. Por ello, y con el fin de que la prescripción de OL a pacientes asistidos por el SAS se guíe por criterios científicos contrastados, se establecen entre sus instrucciones:
 1. La prescripción se hará cuando se den los criterios clínicos y gasométricos recogidos en la Circular 6/1997¹¹ sobre prescripción de OCD y con los criterios de valoración recogidos en la presente Circular, de acuerdo con las recomendaciones de la Asociación de Neumólogos del Sur.
 2. La prescripción será realizada en el ámbito hospitalario por los Servicios o Unidades de Neumología del área correspondiente. Para la continuidad del tratamiento con oxígeno líquido, se cumplimentará el Anexo II de esta circular, modificado por Anexo XVI de la Resolución 700/2003¹³.
 3. El mantenimiento del tratamiento estará sujeto a la periodicidad de las revisiones que se determinen para el adecuado seguimiento del paciente. A estos efectos, cada Servicio o Unidad de Neumología se considera «Centro de Autorización» para la prescripción de oxígeno líquido.
 4. Se faculta a la Dirección General de Asistencia Sanitaria para disponer las normas que desarrollen los contenidos de la circular.
 - Resolución 700/2003¹³, de 13 de Agosto de 2003, de aplicación del Código Numérico Personal en el ámbito del SAS, cuyo ámbito de aplicación son los Servicios Centrales del SAS, delegaciones provinciales de salud, hospitales del SAS, distritos de atención primaria y centros regionales de transfusión sanguínea. Tal como se ha expuesto en párrafos anteriores, modificó los Anexos II y III de la circular 6/97¹¹ y el Anexo II de la Circular SC 2/1998¹⁴.
- Se establece, mediante estas normativas, que se ha de constituir una Comisión para el seguimiento y evaluación del desarrollo de las mismas. Su composición, cometidos y funcionamiento serán regulados por la Dirección General de Asistencia Sanitaria, pudiendo ésta delegar para su nombramiento en la Dirección Gerencia de cada hospital. Realizara control tanto técnico de los responsables del suministro como sanitario de los pacientes.

Evolución en la adecuación clínica de la prescripción de OCD a la normativa vigente

Se analizó la adecuación de la prescripción de OCD a las circulares vigentes en el SAS^{11,13,14}, partiendo del análisis previo a la intervención (2008-2009), en el que se concluyó que:

- En el hospital previamente al estudio inicial no había documento escrito que designase las unidades prescriptoras del Área de Gestión, ni de Atención Especializada (AE) ni de Atención Primaria (AP).
- Se observó un descenso en la no adecuación de Prescripción en Hoja Correcta (PHC) en 2009 respecto a 2008.
- Existía un alto porcentaje de adecuación y por tanto mayor cumplimiento en AE respecto a AP.
- En AP existía una generalización de prescripciones nuevas y de continuación en documento P-10, sin revisiones por unidades especializadas, hecho no autorizado por escrito en ningún documento y que no se ajustaba a la normativa vigente (cumplimentación de los Anexos), de ahí que no se pudiesen evaluar las prescripciones por ausencia casi absoluta de variables; por ello se hacía prioritario actuar en los prescriptores de este nivel asistencial.

- La patología más frecuente susceptible de ser tratada con OCD era la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC).
- El neumólogo realizó un número muy escaso de prescripciones centrándose más en otro tipo de terapias respiratorias, entre ellas la Presión Positiva Continua de la vía Aérea (CPAP), dónde si hay establecido un protocolo de revisiones.
- En las prescripciones correctas existía una alta cumplimiento de las variables de obligado cumplimiento; y aunque la validez o duración del tratamiento se establecía en alto porcentaje (67,0% en 2008 y 78,3% en 2009), no era suficiente.

Tras estos resultados, se procede en una primera intervención (2010) a:

- Contactar con Dirección Médica y Dirección Gerencia del hospital para informar de los resultados del estudio. Tal como establecen las circulares del SAS, se decidió constituir una comisión para el seguimiento y evaluación del desarrollo de las mismas, de la que formarían parte como mínimo la responsable del Servicio de Farmacia; Neumólogo; Médicos de Familia; Asistente Social; Dirección Médica; Dirección de Enfermería y Responsable del Servicio de Información al Usuario (SIU). Los objetivos marcados por esta Comisión fueron:
 - Elaborar e implantar un protocolo de coordinación multidisciplinar AE-AP consensuado por la Comisión de Seguimiento, actuando como coordinador el farmacéutico. En el mismo se da especial importancia a la indicación y seguimiento de pacientes con OCD con el objetivo de prestar una atención continuada y compartida a estos pacientes.
 - Definir los facultativos médicos que pueden prescribir. El Servicio de Farmacia comunica a los Directores de las Unidades de Gestión Clínica (UGC) de las Zonas Básicas de Salud (ZBS), la necesidad de cumplimentar los Anexos adecuados a cada tipo de prescripción.
 - Elaborar Anexos en modelos A-4 papel para prescriptores que no utilizan la página web de las empresas suministradoras de TRD.
 - Desarrollar un plan o programa de revisiones con el neumólogo, quién las ha de realizar tal como establecen las circulares. Solicita que se le programen las revisiones en la tarde de atención continuada.
 - Determinar los costes unitarios asociados al tratamiento.

Medidas realizadas:

- Se contacta con responsables de distintas aplicaciones informáticas del SAS para ver la posibilidad de infor-

matizar el proceso y facilitar la explotación de datos. Se opta por el módulo de oxigenoterapia integrado en la aplicación AURORA, que permite introducir y explotar datos facilitando la actividad.

- El técnico responsable de la implantación y la farmacéutica dan formación al personal del SIU, analizando como se han de procesar las hojas de prescripción.
- Farmacia, junto al responsable del SIU, da orden a las personas implicadas en la gestión de prescripciones de que cursen sólo aquellas que vayan correctamente cumplimentadas según los Anexos. Se empiezan a mecanizar prescripciones como prueba y el personal reconoce la utilidad de la aplicación, por lo que lo único que queda por solventar es la funcionalidad del circuito a seguir, establecido por la Comisión de seguimiento.

Se empieza a trabajar al respecto. Puesto que se tiene constancia de que el neumólogo no ha podido realizar las revisiones estimadas, se hace una segunda intervención farmacéutica (Octubre 2011), volviendo a insistir en la necesidad de las mismas e implantar el programa informático, recordando a los prescriptores nuevamente la normativa. En Enero de 2012, fecha de partida definitiva para el arranque con el citado programa, la Dirección hospitalaria comunica la imposibilidad de utilizar el mismo por ser sustituido por otras aplicaciones corporativas del SAS, de inminente implantación, que no contemplan el módulo de prescripción de OCD.

En base a que todo lo programado se queda en el aire, se procede teniendo en cuenta la prevalencia de pacientes con OCD, a revisar de forma manual todas las prescripciones nuevas y las de continuación realizadas por especialistas y unidades especializadas designadas del hospital desde Abril de 2011 a Marzo de 2012, con el objetivo de comprobar si había alguna evolución en la adecuación de la prescripción.

Se realizó análisis estadístico descriptivo con fuente de datos internos, mediante programa SPSS 15,0 para Windows.

Para el análisis de los datos poblacionales se efectuó un método descriptivo con tendencia central, puesto que al tratarse de un conjunto de observaciones numéricas la medida más evidente es su media, además de mediana y moda. No obstante, se reflejan en los resultados las medidas de dispersión (varianza,...).

Se analizó la distribución de frecuencia de adecuación a la prescripción, utilizando como variables:

- Dependiente: adecuación a la hoja correcta de primera prescripción, y de continuación (cilindro, concentrador y oxígeno líquido). Se evaluaron conjuntamente.
- Independientes: unidades prescriptoras (Neumología; Medicina Interna; Paliativos; Urgencias; Medicina

Familiar Comunitaria y MIR; Oncología, médicos de AP). A diferencia del estudio anterior, en éste no existen prescriptores no identificados.

En los casos en que se realizó la Prescripción en Hoja Correcta (PHC), se analizaron las frecuencias de indicaciones de OCD y las siguientes variables de cumplimentación obligatoria por especialidad prescriptora:

- Fecha de inicio.
- Registro de identificación del paciente.
- Médico prescriptor.
- Diagnóstico correcto o incorrecto.
- Si se estableció o no realización de gasometría arterial o pulsioximetría (técnica utilizada en atención primaria)¹⁵. No se analizó espirometría.
- Fuente de suministro: cilindro, concentrador, oxígeno líquido.
- Capacidad de deambulación.
- Forma de administración (gafas nasales, mascarilla).

- Establecimiento de dosis: flujo (Litros/minuto) y horas/día.
- Establecimiento de validez o valoración periódica del tratamiento (duración). Revisiones periódicas. Se dio especial importancia a esta variable por las repercusiones económicas y clínicas que conlleva el no establecer revisiones.

Resultados

Se analizaron 163 prescripciones [estudio previo: 394 (201 en 2008; 193 en 2009)], de las que 146 son de inicio, 7 de continuación y 10 no especifican. En la tabla 1 se especifican los datos estadísticos poblacionales del total de las prescripciones realizadas en hoja correcta, reflejando en columnas el total de las prescripciones revisadas y la desagregación por sexos.

La edad media es similar en mujeres y hombres, siendo los pacientes mayoritariamente personas longevas, no variando prácticamente respecto al estudio de referencia. El resto de datos poblacionales no sufren cambios significativos.

Tabla 1. Datos Estadísticos Poblacionales

		Total	Mujeres	Hombres	
2008	Edad Media (Mínimo-Máximo)	75,84 (38_100)	78,29 (44_97)	74,51 (38_100)	
	Error típico de la media (ETM)	1,060	1,716	1,326	
	Mediana	78,00	79,50	74,5	
	Moda (Mo)	79	79	71	
	Varianza (S ²):	121,368	111,833	123,152	
	Desviación típica o estándar (S)	11,017	10,575	11,097	
	Rango (Re)	62	53	62	
	Límites inferior y superior para un Intervalo de				
	Límites de Confianza para la media del 95% (IC 95%)		73,74 _ 77,94	74,81 _ 81,77	71,87 _ 77,16
	Total válidos		112 (55,72%)	38	74
2009	Edad Media (Mínimo-Máximo)	74,93 (29_94)	80,00 (57_94)	72,16 (29_90)	
	Error típico de la media (ETM)	1,209	1,518	1,561	
	Mediana	76,00	81,00	74,00	
	Moda (Mo)	76	76	72	
	Varianza (S ²)	124,162	69,103	133,954	
	Desviación típica o estándar (S)	11,143	8,313	11,574	
	Rango (Re)	65	37	61	
	Límites inferior y superior para un Intervalo de				
	Límites de Confianza para la media del 95% (IC 95%)		72,53 _ 77,33	76,90 _ 83,10	69,03 _ 75,29
	Total válidos		92 (47,70%)	34	58
Abril 2011- Marzo 2012	Edad Media (Mínimo-Máximo)	77,79 (38_97)	79,49 (38_97)	76,51 (55_92)	
	Error típico de la media (ETM)	0,679	1,056	0,867	
	Mediana	79,00	80,00	78,00	
	Moda (Mo)	78	78	79	
	Varianza (S ²)	75,157	78,022	69,970	
	Desviación típica o estándar (S)	8,669	8,833	8,365	
	Rango (Re)	59	59	37	
	Límites inferior y superior para un Intervalo de				
	Límites de Confianza para la media del 95% (IC 95%)		75,00 _ 79,00	75,75 _ 80,00	73,50 _ 78,00
	Total válidos		108 (66,30%)	46	62

En la tabla 2 se reflejan en columnas las frecuencias absoluta y relativa de adecuación a la prescripción por especialidad prescriptora. El porcentaje de adecuación de PHC obtenido es del 66,30% (108), algo superior a los años anteriores [55,72% (112) en 2008; y 47,70% (92) en 2009], máxime teniendo en cuenta que el número total de prescripciones en el periodo post-intervención ha sido menor. Cabe resaltar que, aunque los prescriptores de AP siguen sin adaptarse al modelo establecido, de las 163 prescripciones, 25 proceden de derivaciones de AP a AE, y además todos los prescriptores estaban correctamente identificados a diferencia del estudio previo.

Para casos evaluados que se adecuan correctamente a la prescripción, en la tabla 3 se exponen las frecuencias absoluta y relativa de indicaciones de OCD, siendo la patología más frecuente que precisa OCD en los dos sexos la EPOC como diagnóstico principal, a veces asociada a otras patologías tal como establecen las recomendaciones de la SEPAR. Sin embargo, disminuye el

porcentaje a un 42,6% del total (51,79% en 2008; 53,26% en 2009) aumentando la indicación en cáncer de pulmón que se sitúa en un 18,51% del total de indicaciones (3,57% en 2008; 8,7% en 2009). La especialidad con mayor incidencia prescriptora fue Urgencias.

En la tabla 4, utilizando tablas de contingencia de la especialidad prescriptora versus datos de variables de obligada cumplimentación en Hoja Correcta de Prescripción, se reseñan las frecuencias absolutas y relativas. Existe una alta cumplimentación de estas variables, y aunque se observa que la validez o duración de los tratamientos no se especifica en todos, si se establece en un alto porcentaje (69,40%), si bien cabe resaltar que 14 son enfermos terminales (13,00%) y no tiene sentido establecerla.

Discusión

En la literatura se registran publicaciones referentes a aspectos clínicos de patologías susceptibles de ser trata-

Tabla 2. Frecuencia de adecuación a la prescripción por Especialidad prescriptora

	Especialidad prescriptora	Frecuencia	Porcentaje	Prescripción en HC	% sobre PEPHC	% sobre ^a PTHC	Prescripción en HINC	% sobre PEPHIN	% sobre ^a PTHINC
2008	Neumología	15	7,5	7	46,7%	6,3%	8	53,3%	9,0%
	Medicina Interna	28	13,9	28	100,0%	25,0%	0	0,0%	0,0%
	Paliativos	1	0,5	1	100,0%	0,9%	0	0,0%	0,0%
	Urgencias	70	34,8	70	100,0%	62,5%	0	0,0%	0,0%
	Pediatría	1	0,5	0	0,0%	0,0%	1	100,0%	1,1%
	Oncología	1	0,5	0	0,0%	0,0%	1	100,0%	1,1%
	Atención primaria	80	39,8	1	1,3%	0,9%	79	98,7%	88,8%
	No identificado	5	2,5	5	100,0%	4,5%	0	0,0%	0,0%
	Total válidos	201	100,0	112	55,7%	100,0	89	44,30%	100,0%
2009	Neumología	14	7,3	6	42,9%	6,5%	8	57,1%	7,9%
	Medicina Interna	26	13,5	23	88,5%	25,0%	3	11,5%	3,0%
	Paliativos	4	2,1	4	100,0%	4,3%	0	0,0%	0,0%
	Urgencias	54	28,0	54	100,0%	58,7%	0	0,0%	0,0%
	Pediatría	0	0	0	0,0%	0,0%	0	0,0%	0,0%
	Oncología	0	0	0	0,0%	0,0%	0	0,0%	0,0%
	Atención primaria	91	47,2	1	1,1%	1,1%	90	98,9%	89,1%
	No identificado	4	2,1	4	100,0%	4,3%	0	0,0%	0,0%
	Total válidos	193	100,0	92	47,7%	100,0%	101	52,3%	100,0%
Abril 2011-	Neumología	4	2,5	3	75,00%	2,8%	1	25,00%	1,81%
	Medicina Interna	30	18,4	29	96,67%	26,90%	1	3,33%	1,81%
Marzo 2012	Paliativos	12	7,4	12	100,0%	11,10%	0	0,0%	0,0%
	Urgencias	61	37,4	61	100,0%	56,50%	0	0,0%	0,0%
	Oncología	2	1,2	2	100,0%	1,90%	0	100,0%	0,0%
	Atención primaria	54	33,1	1	1,85%	0,90%	53	98,15%	96,36%
	Total válidos	163	100,0	108	66,30%	100,00%	55	33,70%	100,0%

Valores perdidos 2008: 0; Valores perdidos 2009: 0; Valores perdidos Abril 2011-Marzo 2012: 0.

^a Coincide porcentaje válido con el indicado en columna.

HC: Hoja correcta; HINC: Hoja Incorrecta; PEPHC: Prescripción Especialidad Prescriptora en Hoja Correcta; PTHC: Prescripción Total en Hoja Correcta; PEPHIN: Prescripción Especialidad Prescriptora en Hoja Incorrecta; PTHINC: Prescripción Total en Hoja Incorrecta.

Fuente: Elaboración propia.

Tabla 3. Frecuencia de indicaciones de OCD por Especialidad prescriptora en PHC. Recuento-porcentaje de indicación

Especialidad Prescriptora	EPOC	EOBS	ECT/NEU	EIP	Cor pulmonare	Ca de pulmón	IC ^c	IR	No indicada o no especificada	Linf. Carc.	Otros Diagn.	Cefalea Cluster	LLC	TOTAL
2008	Neumología	4	0	0	0	0	0	1	1	0	1	0	0	7
		6,9%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	16,7%	10,0%	0,0%	33,3%	0,0%	0,0%	6,3%
	Medicina Interna	16	1	5	0	0	2	0	1	0	2	1	0	28
		27,6%	12,5%	71,4%	0,0%	0,0%	50,0%	0,0%	16,7%	0,0%	100,0%	33,3%	0,0%	25,0%
	Paliativos	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
		0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	12,5%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,9%
	Urgencias	36	6	2	4	1	2	7	4	7	0	1	0	70
		62,1%	75,0%	28,6%	100,0%	50,0%	50,0%	87,5%	66,7%	70,0%	0,0%	33,3%	0,0%	62,5%
Atención primaria	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	
	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	10,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,9%	
No identificado	2	1	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	5	
	3,4%	12,5%	0,0%	0,0%	50,0%	0,0%	0,0%	0,0%	10,0%	0,0%	0,0%	0,0%	4,5%	
Total recuento	58	8	7	4	2	4	8	6	10	2	3	0	112	
% de indicación respecto al total	51,79%	7,14%	6,25%	3,57%	1,79%	3,57%	7,14%	5,35%	8,93%	1,79%	2,67%	0,0%	0,0%	100,0%
2009	Neumología	4	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	6
		8,2%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	10,0%	50,0%	0,0%	6,5%
	Medicina Interna	15	0	1	0	0	1	2	0	1	1	1	0	23
		30,6%	0,0%	20,0%	0,0%	0,0%	12,5%	22,2%	0,0%	50,0%	50,0%	10,0%	50,0%	25,0%
	Paliativos	0	0	0	0	0	3	0	0	0	1	0	0	4
		0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	37,5%	0,0%	0,0%	50,0%	0,0%	0,0%	0,0%	4,3%
	Urgencias	27	2	4	1	0	4	5	1	1	0	8	0	54
		55,1%	100,0%	80,0%	100,0%	0,0%	50,0%	55,6%	100,0%	50,0%	0,0%	80,0%	0,0%	58,7%
Atención primaria	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	
	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	11,1%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	1,1%	
No identificado	3	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	4	
	6,1%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	11,1%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	4,3%	
Total recuento	49	2	5	1	0	8	9	1	2	2	10	2	92	
% de indicación respecto al total	53,26%	2,17%	5,43%	1,09%	0,0%	8,70%	9,78%	1,09%	2,17%	2,17%	10,87%	2,17%	1,09%	100,0%
Abril 2011-Marzo 2012	Neumología	2	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	3
		1,9%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,90%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	2,80%
	Medicina Interna	13	1	1	4	0	1	1	6	0	0	2	0	29
		12,00%	0,90%	0,90%	3,70%	0,0%	0,90%	0,90%	5,60%	0,0%	0,0%	1,90%	0,0%	26,80%
	Paliativos	3	0	0	0	0	7	0	0	0	0	2	0	12
		2,80%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	6,50%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	1,90%	0,0%	11,20%
	Urgencias	28	7	4	4	1	9	3	5	0	0	0	0	61
		25,90%	6,50%	3,70%	3,70%	0,90%	8,30%	2,80%	4,60%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	56,40%
Oncología	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	2	
	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	1,90%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	1,90%	
Atención primaria	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	
	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,90%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,90%	
Total recuento	46	8	5	8	1	20	5	11	0	0	4	0	108	
% de indicación respecto al total	42,60%	7,40%	4,63%	7,40%	0,92%	18,51%	4,63%	10,18%	0,0%	0,0%	3,70%	0,0%	0,0%	100,0%

EPOC: preferentemente solo. A veces asociado a otros diagnósticos como insuficiencia cardíaca, hipertensión arterial y anemia; EOBS: Otra enfermedad obstructiva; ECT/NEU: Enfermedad de la caja torácica/neuromuscular; EIP: Enfermedad intersticial pulmonar; Cor Pulmonare: enfermedad cardíaca consecuencia de hipertensión pulmonar; Ca de pulmón: Carcinoma/Cáncer de pulmón; IC^c: Insuficiencia cardíaca/miocardiopatía/valvulopatía mitral severa; IR: Insuficiencia respiratoria; Linf. Carc: linfaginitis carcinomatosa; Otros diagnósticos: neoplasia terminal, fibrosis pulmonar, silicosis, hipoventilación alveolar, derrame pleural metastásico, fibrosis quística; SAHS: Síndrome de Apnea – hipopnea del Sueño; Quiluria: alteración urinaria; LLC: Leucemia linfocítica crónica.

Fuente: Elaboración propia.

Tabla 4. *Tabla de contingencia Especialidad prescriptora* datos de variable de obligada cumplimentación en hoja correcta de prescripción. Recuento-porcentaje de indicación*

	Especialidad prescriptora	Total (N)		Específica gasometría/pulsioximetría	Específica capacidad de deambulación	Indica fuente de suministro	Específica forma de administración	Establece dosis	Establece validez de la prescripción
		PHC	Indicación						
2008	Neumología	7	7 6,3%	3 3,4%	3 3,6%	6 5,9%	3 3,1%	6 5,6%	3 4,0%
	Medicina Interna	28	28 25,0%	26 29,2%	16 19,0%	24 23,8%	23 23,7%	25 23,1%	9 12,0%
	Paliativos	1	1 0,9%	1 1,1%	1 1,2%	1 1,0%	1 1,0%	1 0,9%	1 1,3%
	Urgencias	70	70 62,5%	55 61,8%	60 71,4%	65 64,4%	65 67,0%	70 64,8%	60 80,0%
	Pediatría	0	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%
	Oncología	0	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%
	Atención Primaria	1	1 0,9%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	1 0,9%	0 0,0%
	No identificado	5	5 4,5%	4 4,5%	4 4,8%	5 5,0%	5 5,2%	5 4,6%	2 2,7%
	Recuento total válidos % de identificación de variable respecto al total	112	112 100,0%	89 79,5%	84 75,0%	101 90,2%	97 86,6%	108 96,4%	75 67,0%
2009	Neumología	6	6 6,5%	1 1,4%	4 5,2%	6 7,5%	3 3,7%	5 5,6%	3 4,2%
	Medicina Interna	23	23 25,0%	20 28,6%	17 22,1%	19 23,8%	20 24,4%	21 23,6%	17 23,6%
	Paliativos	4	4 4,3%	0 0,0%	2 2,6%	4 5,0%	4 4,9%	4 4,5%	0 0,0%
	Urgencias	54	54 58,7%	44 62,9%	49 63,6%	46 57,5%	51 62,2%	54 60,7%	47 65,3%
	Pediatría	0	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%
	Oncología	0	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%
	Atención Primaria	1	1 1,1%	1 1,4%	1 1,3%	1 1,3%	1 1,2%	1 1,1%	1 1,4%
	No identificado	4	4 4,3%	4 5,7%	4 5,2%	4 5,0%	3 3,7%	4 4,5%	4 5,6%
	Recuento total válidos % de identificación de variable respecto al total	92	92 100%	70 76,1%	77 83,7%	80 87,0%	82 89,1%	89 96,7%	72 78,3%

Tabla 4. Tabla de contingencia Especialidad prescriptora* datos de variable de obligada cumplimentación en hoja correcta de prescripción. Recuento-porcentaje de indicación (continuación)

Especialidad prescriptora	Total (N) PHC	Indicación	Específica gasometría/pulsioximetría	Específica capacidad de deambulación	Indica fuente de suministro	Específica forma de administración	Establece dosis	Establece validez de la prescripción
Abril 2011- Marzo 2012	3	3 2,8%	3 2,8%	3 2,8%	3 2,8%	3 2,8%	3 2,8%	2 1,9%
Medicina Interna	29	29 26,90%	27 25,0%	26 24,10%	27 25,0%	28 25,9%	28 25,9%	17 15,70%
Paliativos	12	12 11,10%	7 6,50%	12 11,10%	12 11,10%	12 11,10%	12 11,10%	0 0,0%
Urgencias	61	61 56,50%	61 56,50%	61 56,50%	61 56,50%	61 56,50%	61 56,50%	61 56,50%
Oncología	2	2 1,90%	2 1,90%	2 1,90%	2 1,90%	2 1,90%	2 1,90%	0 0,0%
Atención Primaria	1	1 0,9%	1 0,9%	1 0,9%	1 0,9%	1 0,9%	1 0,9%	0 0,0%
Recuento total validos % de identificación de variable respecto al total	108	108 100,0%	101 93,5%	105 97,2%	106 98,1%	107 99,1%	107 99,10%	75 69,40%

das con OCD. Sin embargo, este estudio es novedoso en el sentido de que se analiza la forma de hacer la prescripción en base a la existencia de normativas; y a su vez es relevante pues se realiza tras la catalogación de los gases medicinales como medicamentos especiales, percibiendo la necesidad de implicar al farmacéutico como un actor más en el proceso de gestión y más concretamente en la validación de la prescripción médica, así como en el seguimiento farmacoterapéutico.

Asimismo, el farmacéutico puede actuar como motor para constituir, tal como establece la normativa, la Comisión para el seguimiento y evaluación del desarrollo de la misma, cuyo objetivo principal es establecer un programa de coordinación multidisciplinar entre atención especializada y primaria con el fin de: prestar una atención continuada y compartida a los pacientes; establecer revisiones periódicas; hacer participe al farmacéutico mediante realización de auditorias de la prescripción; establecer visitas a domicilio para entrevistar a los pacientes; instaurar un correcto seguimiento farmacoterapéutico; e implantar estrategias de mejora mediante formalización de la prescripción a través de la página web de las empresas suministradoras (en fase de inicio en Abril 2013).

Si bien este estudio no es comparable con otros de marcado carácter clínico, se destaca como fortaleza del mismo que existe realmente una normativa clara para realizar la prescripción.

En el AGSNH no se cumplen de manera estricta todos los criterios previstos en la ley para su prescripción, especialmente en continuaciones de tratamientos, y aunque se percibe un aumento en la adecuación a la PHC, sigue siendo mayor en AE que en AP, con la diferencia de que tras la intervención todos los prescriptores de AP están

correctamente identificados, si bien en este nivel asistencial se sigue sin poder evaluar la prescripción de manera rigurosa por ausencia casi absoluta de variables. Como hecho positivo, las veinticinco derivaciones en inicio de OCD de AP a AE suponen un avance aunque sea pequeño.

Si bien la patología más frecuente es la EPOC, sufre un descenso respecto a 2008 y 2009, aumentando considerablemente la indicación en cáncer de pulmón.

Se observa que la validez o duración de los tratamientos se especifica en alto porcentaje 69,40%; sin embargo, ha disminuido respecto a 2009 (67,0% en 2008 y 78,3% en 2009). Destacar que existe una limitación importante que es la falta de alcance de la intervención, hecho que si bien ha conseguido que la prescripción se realice mejor no ha permitido controlar el tema de las revisiones al depender de otras especialidades médicas y unidades administrativas que solicitaban aumento de recursos tecnológicos y humanos. Teniendo en cuenta que las prescripciones de inicio nuevas fueron 146, y la media de tratamientos de OCD mensuales de 297, se evidenció que no se realizaron las oportunas revisiones, que es lo que se perseguía como objetivo inicialmente mejorable con este estudio, máxime teniendo en cuenta que hay pacientes que incluso llevan 15 años con OCD motivado por el aumento de la longevidad, y a los que hay que proporcionarles una mejor calidad de vida mediante esta terapia.

El hecho de utilizar la OCD durante periodos tan largos de tiempo incrementa la aparición de efectos indeseables, no permite valorar su uso racional, limita la seguridad y disminuye la eficiencia de los tratamientos. Todo ello supone una repercusión económica importante para el AGS, así como clínica pues es preciso certificar la segu-

ridad del paciente y su calidad de vida¹⁶⁻²⁰. Se ha de valorar periódicamente la posibilidad de finalización de tratamientos con objeto de reducir costes, aumentar la seguridad y evaluar los resultados obtenidos en términos de satisfacción de profesionales y usuarios, y los impactos en salud para los pacientes.

En el AGS objeto del estudio, tras la creación de la comisión de seguimiento, el farmacéutico ha empezado a intervenir como coordinador de la misma, participando de manera activa en la detección de pacientes susceptibles de revisión. Asimismo, se prevé su intervención en la validación, hecho que puede repercutir en una generalización de esta actividad en la Farmacia Hospitalaria y en la Atención Primaria, debiendo enmarcar en las normativas de manera explícita la importancia del papel del farmacéutico, junto a otros profesionales sanitarios, en el uso racional y eficiente de las TRD.

Actualmente se está procediendo a implantar la prescripción a través de las webs de empresas distribuidoras, hecho que permitirá al Servicio de Farmacia realizar auditorías de la prescripción y revisar periódicamente las facturas con objeto de analizar los costes por pacientes, establecer visitas a domicilios para entrevistarlos e instaurar un correcto seguimiento farmacoterapéutico.

Destacar que, de forma generalizada, existe poca predisposición, entendible y con cierta lógica, por parte de las instituciones sanitarias a avanzar en este campo, pues es evidente que preocupan más otros medicamentos que suponen un alto impacto económico y social, perfectamente protocolizados por Sociedades científicas, y que disponen de una alta evidencia científica, a diferencia de lo que ocurre con algunos gases medicinales medicamentos.

Puesto que la gestión clínica y económica de los gases medicinales es un área de una dimensión incomparable donde poder actuar, como apoyo a la sostenibilidad del sistema, se debe empezar a actuar en otro ámbito importante de la prescripción, el intrahospitalario, donde se enmarca la fase inicial de la mayoría de pacientes candidatos a terapia con OCD.

Bibliografía

- Quintero E. Gases medicinales. Clasificación. En: Quintero E, editor. Gestión de gases medicinales. Perspectiva legal, clínica, económica e industrial. 1ª ed. Huelva: E Quintero Pichardo; 2010. p. 17-20.
- Ley 29/2006, de 26 de Julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. BOE núm. 178, de 27 de julio de 2006. p. 28122-165
- Real Decreto 1800/2003, de 26 de Diciembre, por el que se regulan los gases medicinales. BOE núm. 11, de 13 de Enero de 2004. p. 1081-84.
- Real Decreto 1345/2007, de 11 de Octubre, por el que se regula el procedimiento de autorización, registro y condiciones de dispensación de los medicamentos de uso humano fabricados industrialmente. BOE núm. 267, de 7 de noviembre de 2007. p. 45652-698.
- Quintero E. Terapia respiratoria domiciliaria. En: Quintero E, editor. Gestión de gases medicinales. Perspectiva legal, clínica, económica e industrial. 1ª ed. Huelva: E Quintero Pichardo; 2010. p. 275-306.
- Procedimiento de gestión de gases medicinales en el medio sanitario. Consejería de Sanidad. Subdirección General de Farmacia y productos sanitarios. Junta de Galicia. 2007.
- Orden de 3 de Marzo de 1999 para la regulación de las técnicas de terapia respiratoria a domicilio en el Sistema Nacional de Salud. BOE núm. 62, de 13 de Marzo de 1999. p. 10252-253.
- Scala R, Naldi M. Ventilators for noninvasive ventilation to treat acute respiratory failure. Unità Operativa di Pneumologia, Unità di Terapia semi-Intensiva Respiratoria e, Endoscopia Torácica, AUSL8, Ospedale S Donato, Arezzo, Italia. Respir Care. 2008 Aug;53(8): 1054-80. [PubMed - indexed for MEDLINE].
- Nava S, Navalesi P, Conti G. Time of non-invasive ventilation. Fondazione S. Maugeri IRCCS, Pneumologia Riabilitativa e Terapia Intensiva Respiratoria, Via Ferrata 8, 27100, Pavia, Italy. Intensive Care Med. 2006 Mar;32(3):361-70. Epub 2006 Feb 14. [PubMed - indexed for MEDLINE].
- Orden de 17 de octubre de 2007 por la que se regulan las terapias respiratorias a domicilio en el Servicio Gallego de Salud (SERGAS). Diario Oficial de Galicia núm. 219 de 13 de Noviembre. p. 18146-9.
- Circular SC 6/1.997, de 17 de Julio, por la que se establece el protocolo para la prescripción de oxigenoterapia continua domiciliaria y pautas de seguimiento en pacientes atendidos por el Servicio Andaluz de Salud (SAS). Julio 1997. p. 1-5.
- Sánchez L, Cornudella R, Estopá R, Molinos L, Servera E. Indicación y empleo de la oxigenoterapia continua domiciliaria (OCD). Recomendaciones SEPAR.
- Resolución 700/2003, de 13 de Agosto, de aplicación del Código Numérico Personal en el ámbito del SAS. Agosto 2003.
- Circular SC 2/1998, de 22 de Junio, por la que se establece el protocolo para la prescripción de oxigenoterapia continua domiciliaria en su modalidad de oxigenoterapia líquida y pautas de seguimiento en pacientes atendidos por el SAS. Junio 1998. p. 1-4.
- Noguerol MJ, Seco A. Técnicas en Atención Primaria: Pulsioximetría. Disponible en <http://www.fisterra.com/material/tecnicas/pulsioximetria/pulsioximetria.pdf> [consulta 1 de Julio de 2009].
- Quintero E. «A experiencia en Espanha: un desafio continuo». Os novos medicamentos na Farmácia Hospitalar. II Curso sobre Gases medicinais. Ordem dos farmacêuticos. 26 de Junho de 2008. Disponible en <http://www.esperanzaquintero.es/documentos/formacion/html> [consulta 30 de Septiembre de 2009].
- Cut costs, boost safety with medical gases equipment from Unigate.com. Operating Theatre Journal 2009 Jan-Feb (220): 2.
- Quintero E. Estrategias de mejora en el uso racional de gases medicinales medicamentos tras evaluación de los resultados obtenidos de un análisis de consumo en un hospital general. 55 Congreso Nacional de la SEFH. Madrid, 19-22 de Octubre de 2010.
- Quintero E. Resultados de un estudio de análisis de costes de oxigenoterapia continua domiciliaria. Congreso Nacional de la SEFH. Madrid, 19-22 de Octubre de 2010.
- Quintero E. Estrategias de mejora para aumentar la seguridad del paciente en oxigenoterapia crónica domiciliaria. VI Congreso de la SAFH. Ronda, 14-16 Abril 2010.

ORIGINALES

Potenciales interacciones medicamentosas en pacientes con sepsis internados en la unidad de terapia intensiva

R. A. Caribé¹, G. R. Chaves¹, J. D. Pocognoni² e I. A. Souza¹

¹ Departamento de Ciencias Farmacéuticas, Universidad Federal de Pernambuco, Brasil. Dirección: Rua Desembargador Virgílio de Sá Pereira, n. 544, Cordeiro, Recife- Pernambuco, CEP 50720-040, Teléfono: 55 81 34457715, e-mail: rebekaaalves@hotmail.com. ² Hospital El Sauce, Mendoza, Argentina

Resumen

Objetivo: Analizar, detectar y clasificar las potenciales interacciones medicamentosas (IMs) en pacientes con cuadro de sepsis internados en la Unidad de Terapia Intensiva.

Método: El diseño de este estudio fue una cohorte prospectiva y observacional en pacientes sépticos, durante el periodo de abril de 2010 a agosto de 2011. La recolección de datos incluyó datos demográficos, clínicos y análisis de la terapéutica farmacológica.

Resultados: De los 86 pacientes, 80% presentaron potenciales IMs, con una media de $1,84 \pm 1,09$ interacciones por paciente. En cuanto a la clasificación de las IMs, 64,2% presentaron perfil farmacodinámico, 60% gravedad mayor, 53% inicio rápido y 53,8% buena documentación científica. La prevalencia de las interacciones se asociaron con la edad, el número de medicamentos prescritos y la duración de la internación.

Conclusión: El estudio demostró que las interacciones medicamentosas representan una importante preocupación clínica en pacientes sépticos internados en unidades de terapia intensiva.

Potential drug interactions in patients with sepsis admitted to the intensive care unit

Abstract

Objective: To analyze, detect and classify potential drug interactions in patients with sepsis admitted to the intensive care unit.

Methods: This prospective observational cohort study of septic patients was conducted between April 2010 and August 2011. Data collection included demographic characteristics, clinical features, and analysis of pharmacotherapy.

Results: Of 86 patients, 80% had potential drug interactions, with a mean of 1.84 ± 1.09 interaction per patient. Regarding the classification of drug interactions, 64.2% had a pharmacodynamic profile, 60% were of major severity, 53.3% had a rapid onset of action, and 53.8% had good documentation. The prevalence of interactions was associated with age, number of drugs prescribed, and length of stay in the intensive care unit ($p < 0.001$).

Conclusion: This study showed that drug interactions represent an important clinical concern in septic patients admitted to intensive care units.

PALABRAS CLAVE

Interacción medicamentosa; Sepsis; Unidad de Terapia Intensiva

KEYWORDS

Drug interactions; sepsis; Intensive Care Units

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: rebekaaalves@hotmail.com (Rebeka Alves Caribé).

Introducción

Los medicamentos son herramientas tecnológicas de salud esenciales para el tratamiento de los pacientes, principalmente en las unidades de terapia intensiva. Asimismo, el uso de múltiples drogas representa un alto riesgo para interacciones, tornándolos ciertamente más susceptibles¹⁻³.

El término interacciones medicamentosas (IMs) se refiera a cuando la acción de un fármaco es alterada por la presencia de otro fármaco o alimento, pudiendo ser neutra, benéfica o maléfica. El riesgo de su ocurrencia y gravedad se debe a factores relacionados con el paciente, los medicamentos en sí y la prescripción médica^{1,2}.

Sin embargo, infelizmente la mayoría de las interacciones medicamentosas que ocurren son indeseables y representan un importante tipo de evento adverso de las drogas en la práctica clínica, pudiendo ser en muchos casos evitados basándose en evidencia previa, estudios clínicos en el conocimiento de los principios básicos de farmacología³.

Los investigadores también tienen demostrados que las IMs están asociadas al aumento de los costos de los sistemas de salud y pueden ser responsables del 3 al 5% de todas las reacciones adversas a medicamentos (RAM) prevenibles en los hospitales^{4,5}. Estudios realizados en diferentes países describieron tasas de interacciones medicamentosas variables de entre 1 a 66%, siendo estas variabilidades debidas principalmente a la metodología aplicada⁶.

Actualmente se estima que cerca del 10% de las camas de la UTI están ocupadas por pacientes sépticos⁷, debido a la seriedad del impacto de esta patología y a la complejidad del tratamiento de este grupo de pacientes con diferentes clases farmacoterapéuticas es preocupante el riesgo de IMs. En la práctica hospitalaria muchas IMs son subnotificadas o atribuidas al cuadro clínico de éstos pacientes. Esta investigación tubo el objetivo de analizar, detectar y clasificar las potenciales interacciones medicamentosas en pacientes con cuadro de sepsis y es pionera, pues no existe al momento, relatos científicos que agrupen el abordaje de las potenciales interacciones medicamentosas en este grupo de pacientes específicamente.

Método

El estudio fue realizado en la UTI de adultos del Hospital Otavio de Freitas del Estado de Pernambuco, Brasil, durante el período de abril de 2010 a agosto de 2011. El hospital pertenece al Sistema Único de Salud (SUS) y posee 495 camas, siendo 20 de la UTI de adultos. El diseño del estudio fue una cohorte prospectiva y observacional, la pesquisa fue aprobada por el comité de Ética del Hospital Otavio de Freitas del estado de Pernambuco

Protocolo n° 0027.0.344.172-10 y todos los pacientes o sus cuidadores legales firmaron un consentimiento libre e informado. Los criterios de inclusión fueron: pacientes internados en la UTI, con 18 años o más de edad y que presentaban sepsis al momento de la internación o luego a la admisión.

Las prescripciones de los pacientes fueron acompañadas desde el primer hasta el séptimo día de internación. Un cuestionario fue utilizado para garantizar la uniformidad de la colecta de datos, que incluyó: datos demográficos, clínicos y análisis de la terapéutica farmacológica.

El análisis estadístico fue realizado con el software estadístico STATA/SE 9.0. Todos fueron realizados con 95% de confianza. A las variables edad, sexo, tiempo de internación y tipo de sepsis se les aplico el test de Normalidad de Kolmogorov-Smirnov y para verificar la existencia de la asociación fue utilizado el o Teste Qui-Quadrado e o Teste Exato de Fisher. Para verificar la posibilidad de interacción usamos las monografías de los fármacos de la base de datos DrugReax® System de Micromedex⁸. Las potenciales interacciones medicamentosas fueron clasificadas según: gravedad (menor, moderada y grave), velocidad de acción (rápida o lenta), documentación (buena, pobre y excelente) y farmacocinética y farmacodinámicamente.

Resultados

Durante el estudio 120 pacientes fueron diagnosticados con sepsis en la UTI, de estos 71,67% fueron incluidos en el estudio. Los restantes pacientes fueron excluidos por no cumplir con los criterios del estudio. Cerca del 53,49% de los pacientes de estudios pertenecían al sexo masculino y con una media de edad de $57,49 \pm 19,77$ años. El tiempo de permanencia en la UTI vario entre 7 a 90 días, teniendo una media global de $21,79 \pm 20,08$ días (Tabla 1).

En cuanto al número de medicamentos prescritos, los pacientes recibieron en la admisión de 9 a 16 drogas, en el tercer día vario entre 11 a 17 y en el séptimo día vario de entre 13 a 19 medicamentos. La media para el primer, tercer y el séptimo día fue de 11,88; 13, 56 y 15, 25 respectivamente.

El estudio clasifico los fármacos según la Clasificación Terapéutica Anatómica Química (ATC)⁹. Los fármacos relacionados al aparato digestivo y al metabolismo representaron la mayor frecuencia (27,4%), seguidos por los anti-infecciosos generales de uso sistémico (19,5%), medicamentos del sistema nervioso (15,6%) y los del aparato cardiovascular (10,3%).

En relación a la vida de administración de los medicamentos, la más frecuente fue la intravenosa (71%), seguida por la vía oral (14,2%), la subcutánea (8,4%) y la inhalatoria (6,4%).

De los 86 pacientes, 80% presentaron potenciales IMs, con una media de $1,84 \pm 1,09$ interacciones por

Tabla 1. Características generales y clínicas de los pacientes sépticos del estudio

Variables	Valores
Total de pacientes con sepsis	120
Número de pacientes incluidos en la pesquisa	86
Sexo (masculino)	53,49%
Edades (media ± DP), años:	57,49 ± 19,77
<60 años	54,65%
≥60 años	45,35%
Tiempo de permanencia en la UTI (media ± DP), días	21,79 ± 20,08
Diagnóstico (%):	
Sepsis Clínica	13,95%
Sepsis Grave	40,70%
Shock Séptico	45,35%
Farmacoterapia:	
Total de prescripciones registradas	602
Número de fármacos administrados en las 24 horas de hospitalización (media ± DP)	(11,88 ± 3,01)
Número de fármacos administrados en las 72 horas de hospitalización (media ± DP)	(13,56 ± 1,68)
Número de fármacos administrados en el séptimo día de internación (media ± DP)	(15,25 ± 2,25)

pacientes. En términos de gravedad, la mayoría fue clasificada como mayor (60%), moderada (35%) y contraindicada (5%). En cuanto a la documentación de las IMs, 53,8% fue buena; 32,4% excelente y 13,4% razonable. En lo que es respecto a la velocidad de ocurrencia de las IMs, 53,3% presentaron aparición rápida. Las interacciones farmacodinámicas fueron predominantes (62,2%) en relación a las interacciones farmacocinéticas (35,8%). De las interacciones farmacocinéticas, el principal mecanismo afectado fue el metabolismo, correspondiendo a 79,5% de las interacciones detectadas en las prescripciones médicas.

La tabla 2 muestra las quince principales interacciones medicamentosas de los pacientes sépticos internados en la Unidad de Terapia Intensiva.

Se observó que la edad estaba relacionada con un aumento del número de drogas prescritas, lo que aumento a su vez el riesgo de interacciones. La figura 1 muestra que el número de fármacos prescritos se relaciona en proporción directa con el aumento de la edad ($p < 0,001$).

La prevalencia de las interacciones se asociaron fuertemente con el número de drogas prescritas y el tiempo de internación ($p < 0,001$). El análisis de los datos no demostró asociación entre sexo y clasificación de la sepsis con el potencial de las interacciones.

Discusión

Este fue el primer estudio sobre las potenciales interacciones medicamentosas específicamente en los pacientes con un cuadro sepsis. De los ochenta y seis pacientes validados para la ocurrencia de riesgo de interacciones medicamentosas, estas ocurrieron en un 80%, de estas

Tabla 2. Las quince principales interacciones medicamentosas detectadas en los pacientes sépticos

Fármacos	Frecuencia (%)	Gravedad	Efecto
Midazolam + Fentanilo	86,67	Mayor	Depresión respiratoria aditiva
Cloruro de Potasio + Captopril	11,11	Mayor	Hipercalemia
Morfina + Fentanilo	11,11	Mayor	Depresión respiratoria aditiva
Fentanilo + Prometazina	11,11	Mayor	Estimulación del Sistema Nervioso Central y en depresión respiratoria
Ciprofloxacina + Insulina	6,67	Mayor	Riesgo de hipo o hiperglucemia
Midazolam + Morfina	2,22	Mayor	Depresión respiratoria aditiva
Fentanilo + Fluconazol	2,22	Mayor	Depresión respiratoria
Amiodarona + Fentanilo	2,22	Mayor	Depresión respiratoria
Acetilsalicílico + heparina	2,22	Mayor	Riesgo de ocurrencia de hemorragia gastrointestinal
Diazepam + Fenitoína	2,22	Mayor	Depresión respiratoria aditiva
Midazolam + Omeprazol	51,11	Moderada	Depresión del SNC, ataxia y letargo
Fluconazol + Midazolam	4,44	Moderada	Excesiva sedación y prolongación de los efectos hipnóticos
Midazolam + Fenitoína	4,44	Moderada	Reducción de la eficacia del midazolam
Ciprofloxacina + Hidrocortisona	2,22	Moderada	Riesgo de ruptura de tendones
Captopril + Furosemda	2,22	Moderada	Hipotensión postural

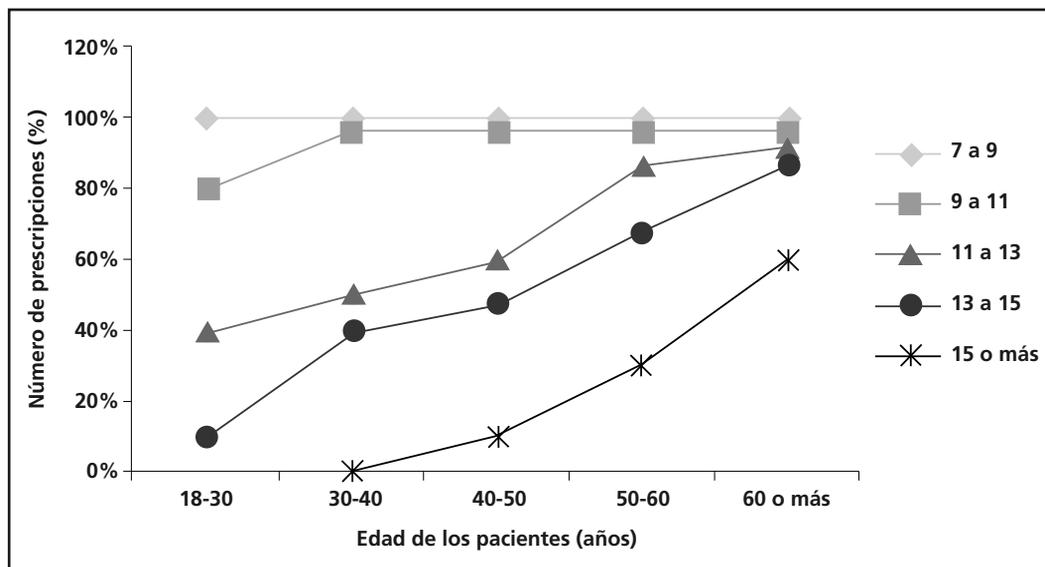


Figura 1. Porcentaje de las diferentes cantidades de las prescripciones de acuerdo a la franja etaria.

60% fueron clasificadas como con gravedad mayor. La importancia de este estudio es estimar el impacto de este problema en este grupo de paciente, visto que a la complejidad del tratamiento se suman aspectos como el grado de disfunción orgánica y las condiciones clínicas desfavorables, que elevan el riesgo de interacciones.

El estudio demostró que 20% de los pacientes tuvieron por lo menos una potencial interacción medicamentosa. Cuando analizamos lo pacientes que tuvieron dos y tres o más potenciales interacciones medicamentosas esos porcentajes fueron de 33,33% y 26,67% respectivamente. Estudios realizados en brasileros por Júnior et al.⁶, Cruzial-Souza et al.¹⁰ y Sehn et al.¹¹, constataron una prevalencia de interacciones de 79,7%, 49,7%, 65,0% respectivamente. Asimismo, estudios realizados específicamente en unidades de terapia intensiva por Rossignoli et al.¹² y Reis et al.¹³ presentaron una prevalencia de interacciones de 53% y 70% respectivamente. Hablando de pacientes pediátricos, Meibers et al.¹⁴ detectaron una prevalencia de 38,9%.

Vale destacar que estos datos no pueden ser directamente comparados debido a la diferencia metodológica, la población y el diseño del estudio, que contribuyen considerablemente para la variación de las pasas de prevalencia mencionadas.

La tasa de prevalencia también fue claramente asociada al número de medicamentos prescritos, sugiriendo que el número de medicamentos prescritos es un factor predictivo que aumenta el riesgo de interacciones en pacientes hospitalizados, inclusive los internados en unidades de terapia intensiva, siguiendo la tendencia de varios estudios^{1, 2, 13, 15}.

El número de drogas prescritas por paciente aumento considerablemente durante la internación, en el tercer día (1080) y en el séptimo día (1275) comparado con el primer día de admisión (920); estos resultados están de acuerdo con otros estudios¹⁶⁻¹⁷.

La prevalencia de las potenciales IMs fue directamente proporcional al aumento de la edad de los pacientes, sugiriendo que en pacientes añosos son más vulnerables. Este hecho puede ser explicado principalmente por el tratamiento de comorbilidades asociadas al cuadro clínico del paciente séptico que aumenta el número de fármacos prescritos, estos datos están en consonancia con otros estudios¹⁵⁻¹⁸. Además, las alteraciones de las funciones hepáticas y renales, como disminución del metabolismo y eliminación de los fármacos, que ocurren en pacientes añosos, favorecen el riesgo de interacciones^{2,24}. Asimismo, esta asociación no se encontró en otros estudios^{1, 6, 19}. No fueron observadas diferencias en las tasas de potencial interacción medicamentosa en relación al sexo, sugiriendo que la conducta de tratamiento farmacológico fue similar en ambos géneros, estos datos son similares a algunos estudios^{15, 19}, y contradictorios con otros estudios^{2,5}.

El estudio demostró que la mayoría de las potenciales interacciones detectadas fueron graves y moderadas con excelente y buena documentación. Las interacciones farmacodinámicas fueron superiores a las farmacocinéticas, indicando que el conocimiento detallado de la farmacología puede ser la principal medida de prevención y detección juntamente con el seguimiento de la respuesta terapéutica y monitoreo clínico²⁰.

Con relación a la vía de administración de los medicamentos analizados, la mayoría fue por vía intravenosa, seguido por la vía oral y la inhalatoria. El elevado porcentaje en uso de medicamentos parenterales, se debe principalmente al grado de gravedad de los pacientes sépticos, que necesitan intervenciones farmacológicas con efecto inmediato².

La principal interacción grave detectada fue la asociación de midazolam (benzodiazepina) con fentanilo (analgésico opioide), según el programa Micromedex esta interacción es farmacodinámica, ya que ambos son utili-

zados para la sedación, caracterizando un sinergismo farmacológico. Esta interacción medicamentos es intencionalmente utilizada en la rutina de las unidades de terapia intensiva, con el objetivo terapéutico de mejorar el confort y la ansiedad de los pacientes con respirador artificial, como así también utilizada para optimizar la oxigenación^{6, 21, 22}. Actualmente esta interacción es clasificada en farmacocinética, basado en el hecho que el fentanilo es inhibidor de la citocromo P450 3A4 y el midazolam es metabolizado por ese mismo sistema enzimático^{21,23}; a pesar de ser común esta asociación, se debe siempre validar individualmente el riesgo/beneficio de la misma.

El factor limitante de este estudio fue respecto al hecho de que fue realizado en apenas una sola unidad de terapia intensiva, por eso, los resultados obtenidos no pueden ser extrapolados para otras unidades de terapia intensiva alrededor del mundo. Otro factor limitante fue que en este estudio no fueron validadas las manifestaciones clínicas de las interacciones medicamentosas, por este hecho no fueron documentadas. Así mismo, este trabajo posibilitó estimar el impacto de ésta problemática en pacientes sépticos, lo que probablemente interfiera en la respuesta al tratamiento farmacológico y secundariamente en los pronósticos de estos pacientes. De esta manera, la actuación de un equipo multidisciplinar es primordial para prevenir, detectar y manejar estas posibles interacciones. En este contexto, se hace indispensable la presencia del farmacéutico clínico en las unidades de terapia intensiva para monitorear y acompañar el tratamiento farmacoterapéutico y otras variables inherentes al paciente, a fin de minimizar la incidencia de mencionadas interacciones medicamentosas visto que su gran mayoría son prevenibles. Contribuyendo así significativamente para el suceso terapéutico y bienestar de los pacientes.

Conflicto de Intereses

No hay ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Al equipo multidisciplinar de la Unidad de Terapia Intensiva y de la Farmacia del Hospital Otavio de Freitas y a la Universidad Federal de Pernambuco-Brasil.

Bibliografía

- Hammes JA, Pfuetsenreiter, Silveira F, Koeing A, Wesohal GA. Prevalência de potenciais interações medicamentosas droga-droga em unidades de terapia intensiva. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2008; 20(4):354-9.
- Lima REF, Cassiani SHB. Interações medicamentosas potenciais em pacientes de unidade de terapia intensiva de um hospital universitário. *Rev Lat Am Enfermagem*. 2009 Mar-Abr;17(2):222-7.
- Juurlink DN, Muhammad M, Kopp A, Laupacis A, Redelmeier DA. Drug-Drug Interactions Among Elderly Patients Hospitalized for Drug Toxicity. *JAMA*. 2003;289(13):1652-8.
- Leape LL, Cullen DJ, Cooper J, Demonaco HJ, Gallivan T, Hallisey R et al. Systems analysis of adverse drug events. ADE Prevention Study Group. *JAMA*. 1995;274(1):35-43.
- Rivkin A, Yin H. Evaluation of the role of the critical care pharmacist in identifying and avoiding or minimizing significant drug-drug interactions in medical intensive care patients. *J Crit Care*. 2011 Feb;26(1):104.e1-e6.
- Júnior FP, Godoy DB, Pires DFS, Pietrobon E, Rosa FTA, Saraiva JS, et al. Potenciais interações medicamentosas em prescrições de um hospital-escola de Porto Alegre. *Rev Assoc Med Rio Grande Do Sul*. 2009 Jul-Set;53(3):251-6.
- Silva E, Pedro MA, Sogayar ACB, Mohovic T, Silva CLO, Janiszewski M, et al. Brazilian Sepsis Epidemiological Study (BASES study). *Crit Care*; 2004 Aug;8(4):R251-60.
- Micromedex® Healthcare Series (electronic version). Thomson Micromedex, Greenwood Village, Colorado, USA [Citado 05-11-2012]. Disponible en: <http://www.thomsonhc.com>.
- World Health Organization (WHO). Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, Guidelines for ATC classification and DDD assignment, 2012. [Citado 01-10-2012]. Disponible en: http://www.whocc.no/atc_ddd_publications/guidelines/
- Cruciol-Souza JM, Thomson JC. Prevalence of potential drug-drug interactions and its associated factors in a Brazilian teaching hospital. *J Pharm Pharm Sci*. 2006;9(3):427-33.
- Sehn R, Camargo AL, Heineck I, Ferreira MBC. Interações medicamentosas potenciais em prescrições de pacientes hospitalizados. *Infarma*. 2003 Set-Out;15(9-10):77-81.
- Rosignoli PS, Guarido CF, Cestari IM. Ocorrência de interações medicamentosas em Unidades de Terapia Intensiva: avaliação de prescrições médicas. *Rev Bras Farm*. 2006;87(4):104-7.
- Reis AMM, Cassiani SHB. Prevalence of potential drug interactions in patients in an intensive care unit of a university hospital in Brazil. *Clinics*. 2011;66(1):9-15.
- Meinrs MMMa, Bergsten-Mendes G. Prescrição de medicamentos para crianças hospitalizadas: como avaliar a qualidade? *Rev Ass Med Bras*. 2001;47(4):332-7.
- Janchawee B, Wongpoowarak W, Owatranporn T, Chongsuvivatwongs V. Pharmacoepidemiologic study of potential drug interactions in outpatients of a university hospital in Thailand. *Int J Clin Pharm*. 2005;30(1):13-20.
- Buc a C, Farc a A, Cazacu I, Leucuta D, Achimas-Cadariu A, Mogosan C, et al. How many potential drug-drug interactions cause adverse drug reactions in hospitalized patients? [consultado 09/11/2012]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbr.2011.03.031>
- Vonbach P, Dubied A, Krähenbühl S, Beer JH. Prevalence of drug-drug interactions at hospital entry and during hospital stay of patients in internal medicine. *Eur J Intern Med*. 2008;19:413-20.
- Malone DC, Abarca J, Hansten PD, Grizzle AJ. Identification of serious drug-drug interactions: results of the partnership to prevent drug-drug interactions. *J Am Pharm Assoc*. 2004;44(2):142-51.
- Albáñez A, Alcalá M, García J, Puche E. Interações medicamentosas em pacientes de un servicio de medicina interna. *Farm Hosp*. 2008;32(5):293-7.
- Hansten, PD. Drug interaction management. *Pharm World Sci*. 2003 Jun;25(3):94-7.
- Devlin JW, Roberts RJ. Pharmacology of commonly used analgesic and sedatives in the ICU: benzodiazepines, propofol and opioids. *Crit Care Clin*. 2009 Jul;25(3):431-49.
- Devlin JW. The pharmacology of oversedation in mechanically ventilated adults. *Curr Opin Crit Care*. 2008 Aug;14(4):403-7.
- Riker RR, Fraser GL. Altering intensive care sedation paradigms to improve patient outcomes. *Crit Care Clin*. 2009 Jul;25(3):527-38.

ORIGINALES

Assessment of new drugs in a tertiary hospital using a standardized tool

J. González-Bueno¹, E. Chamorro-de-Vega¹, E. R. Alfaro-Lara¹, M. Galván-Banqueri² y B. Santos-Ramos¹

¹Unidad de Gestión Clínica de Farmacia. Hospital Universitario Virgen del Rocío. ²Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía.

Abstract

Objective: To describe the profile of new drugs evaluated by the Pharmacy and Therapeutics committee in a tertiary hospital using a standardized tool, the Guideline for the Introduction of New Drugs in the Formulary (GINF form), as main objective.

Materials and methods: Retrospective observational study of drugs was assessed during 2008-2011. Variables related to the drug, the request, and the result of the evaluation were collected based on information contained in the GINF form and in the assessment reports.

Results: 63 of 75 assessed drugs (84%) were included in the hospital formulary. Only one drug (1%) was included without any restrictions. The rest of them were included as therapeutic equivalents (23%) or under specific recommendations (61%). Half of the drugs (6) not included had insufficient evidence of effectiveness compared with current treatments. Haematology and Medical Oncology were found to be the most active medical services in the application process. There was a high prevalence of drugs that had more than one advanced clinical trial (phase III and/or phase IV). Furthermore, 28% of assessed drugs were associated with a financial burden of more than €10,000 per year for our hospital. High-quality information was provided by applicants to the P&T committee for drugs that were finally included. However, the relationship between the information provided to the P&T committee and its decision was not statistically significance.

Conclusion: The requests received were primarily related to drugs intended for parenteral use and most of them were antineoplastic drugs. The medical departments most heavily represented were Haematology and Oncology.

KEYWORDS

Pharmacy and Therapeutics Committee; technology assessment; decision-making; formularies

Farm Hosp. 2013;37(5):388-393

Evaluación de nuevos medicamentos en un hospital terciario mediante el empleo de una herramienta normalizada

Resumen

Objetivo: Describir las características de los nuevos fármacos evaluados por la Comisión de Farmacia y Terapéutica (CFyT) en un hospital terciario mediante el empleo de una herramienta normalizada, la Guía para la valoración de Inclusión de Nuevos Fármacos, como objetivo principal.

Material y métodos: Estudio observacional retrospectivo de aquellos fármacos evaluados en el periodo 2008-11. Fueron recogidas variables relativas al fármaco, a la solicitud y al resultado final de la evaluación mediante la información contenida en las guías GINF y en los informes finales de evaluación.

Resultados: De los 75 medicamentos evaluados, 63 (84%) fueron incluidos en la Guía Farmacoterapéutica del Hospital. Únicamente 1 (1,3%) lo fue sin ningún tipo de restricción. El resto fueron incluidos como equivalentes terapéuticos (21,3%) o bajo recomendaciones específicas (61,3%). La mitad de los fármacos no incluidos (6) presentaban insuficiente evidencia respecto a su eficacia frente a los tratamientos habituales. Hematología y Oncología Médica se encontraron entre los servicios médicos más activos en la solicitud. Se observó un alto porcentaje de fármacos que disponían de más de un ensayo clínico en fase avanzada (III y/o IV). Por otra parte, el 28% de los fármacos evaluados se relacionaron con un impacto financiero superior 10.000 € anuales. Las guías GINF proporcionadas por los solicitantes a la CFyT se caracterizaron por la alta calidad de la información contenida en ellas. Sin embargo, la relación entre la información proporcionada a la CFyT y la decisión final de la misma no fue estadísticamente significativa.

Conclusiones: Las solicitudes recibidas pertenecieron principalmente a fármacos de administración parenteral, siendo la mayor parte de ellos anti-neoplásicos. Los servicios médicos más intensamente representados fueron Hematología y Oncología.

PALABRAS CLAVE

Comisión de Farmacia y Terapéutica; evaluación de tecnologías sanitarias; toma de decisiones; guía farmacoterapéutica

Farm Hosp. 2013;37(5):388-393

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: javigbueno@gmail.com (Javier González-Bueno).

Introduction

The lack of a selective nationwide registration policy for new drugs according to cost-effectiveness criteria¹ and comparative efficacy between those in the same therapeutic group have spurred the development of pharmacy and therapeutics (P&T) committees²⁻⁶ as the key authority for regulating the approval of drugs for hospital use. The P&T committee constitutes one of the powerful elements in the process of ensuring the rational use of drugs in the hospital setting through a careful selection of drugs and their appropriate use.

At the same time, there is on the national level a certain degree of variability in the function of P&T committees,⁷ which can lead to discrepancies and different levels of access to new therapies between different hospitals. In addition, the function of P&T committees can be influenced by changes in the registration and commercialisation of new drugs, as well as by financial and social factors that are present in the working environment of these institutions.⁷⁻⁹ This problem has been lessened by the development of standardized tools with the goal of unifying criteria for requesting the inclusion of new therapies as well as for drug assessment. With this aim, different tools have been designed, including the Guideline for the Introduction of New Drugs in the Formulary (GINF form)^{10,11} and the Method for Decision-Making and Drug Assessment (the MADRE procedure).¹²

Most previous national⁴ and international studies¹³⁻¹⁷ did not address the issue of the overall new drugs assessment and selection process in the hospital setting, along with factors that are potentially linked to the decision-making process. In a previous study by our group evaluated the P&T committee activity of our hospital, and the implementation of the GINF form during the time periods 2002-03 and 2004-07.^{18,19}

Our objectives with this study are: 1) to describe the profile of new drugs evaluated by the Pharmacy and Therapeutics (P&T) committee in a tertiary hospital using a standardized tool, the Guideline for the Introduction of New Drugs in the Formulary (GINF form); 2) to evaluate the association between the quality of compliance and the GINF form, the level of scientific evidence, the budgetary impact, and the subsequent final decision made by the P&T committee; 3) to realize a comparative analysis with previous studies by our group.

Material and methods

This is a retrospective observational study about the characteristics of the request and decision-making process by the P&T Committee of a large teaching hospital during 2008–2011. All requested drugs were identified, by review of the GINF forms^{10,11} along with the assessment reports based on the MADRE procedure,¹² from the Spanish Society of Hospital Pharmacists. These

guidelines (GINF form) were revised by two clinical pharmacists and the discrepancies were resolved by consensus.

For each of the drugs evaluated, variables linked to the drug, the petitioner, the decision-making process, and the final result were assessed. The analysis of the GINF form was carried out in order to evaluate the quality of the information provided by the petitioner.

The variables compiled for each drug were: the therapeutic group according to the ATC classification system; the route of administration (oral, parenteral, or other); and the setting of administration (inpatients, outpatients, or mixed). Furthermore, the quantity and quality of scientific evidence used to support the use of the drug at the moment of the request were assessed.

Also, the following variables regarding the estimated budgetary impact the new request would have on the hospital setting were analysed: the number of patients that could receive the treatment in question; the costs of treatment; and the annual costs, in the case of chronic treatments.

Finally, following variables regarding the petitioner were compiled: the hospital department; the professional category (physician, resident, or department head); and the relative consensus regarding the request within the department (a petition from a single individual, a consensus request from a group of colleagues, or a consensus petition from the department head and colleagues). In addition, variables related to the process and results of the P&T Committee assessment for each drug were collected: inclusion or not in the formulary, and final category based on the GINF form. These categories address drug inclusion in the formulary and the cause related to the lack of inclusion or, in the case of a drug ultimately included, its positioning in the hospital formulary (e.g., as therapeutic equivalent or with specific restrictions). The GINF categories are listed in table 1.

We analyzed the quality of the requests received based on the percentage of compliance, taking into account the global score for all 25 items included in the GINF form as well as a score for ten of them considered to be strategically important. The latter information included 1) available scientific evidence regarding the efficacy and safety of the new drug; 2) the availability of an economic analysis for predicting the impact of including the medication on the hospital formulary; and 3) the primary advantages over alternative treatment options. The quality in compliance was categorised into three different levels. The criteria used to classify the quality of the information provided to the P&T Committee via the GINF form are summarized in table 2.

A statistical analysis using the chi-square test and Fisher's exact test for a 95% confidence interval was performed with the objective of identifying possible links between the quality of compliance with the GINF form, the level of scientific evidence, the budgetary impact,

Table 1. Standardized categories in the Guideline for the Introduction of New Drugs in the Formulary (GINF form)

Code	Description	n (%)
A2	Not included in the formulary due to indications for a pathology that does not require treatment in hospital or outpatient settings.	2 (3)
B1	Not included in the formulary due to insufficient evidence to support a better effectiveness/safety as compared to the treatment currently used in the hospital.	6 (8)
B2	Not included in the formulary since the available evidence indicates a worse effectiveness-safety profile than the treatment currently used by the hospital	2 (3)
C1	The medication demonstrated comparable levels of efficacy and safety to those of alternative drugs that are currently used for the proposed indications. In addition, it does not provide any benefits in terms of cost-effectiveness or organisation and management of health care services, and so it was not included in the formulary.	2 (3)
C2	The medication has comparable levels of efficacy and safety to those of currently existing alternatives for the proposed indications. In addition, it provides no benefits in terms of cost-effectiveness. However, the analysis suggested that inclusion of this medication into hospital protocols could provide advantages for health care management. As such, it was included in the guide as a therapeutic equivalent for the currently used options, making the medication used in anytime due to the acquisitions costs.	16 (21)
D	Included in the formulary under specific recommendations.	46 (61)
E	Included in the formulary with no specific recommendations.	1 (1)

and the subsequent final decision made by the P&T committee.

Finally, for certain variables, a comparative analysis with previous studies^{18,19} was performed in order to provide an overview of the P&T committee's activity during 2002–2011.

Results

A total of 75 drugs were evaluated. Of these, 63 (84%) were included in the hospital formulary. Table 1 summarizes the results of the final P&T Committee decisions based on the GINF category adopted. Only one drug out of the 63 included did not involve accompanying restrictions. For all other accepted drugs, the inclusion in the formulary implied specific recommendations or assignment as a therapeutic equivalent.

The mean and standard deviation of the number of drugs assessed each year during 2008–2011 was 19 (5), with a significant increase in the number of requests in 2010 (27). The percentage of drugs that were not included in the formulary was independent of the number of requests received. The requests received were primarily related to drugs intended for parenteral use (60%). Most of them were antineoplastic drugs (43%) and those acting on the bloodstream (17%). The remaining requests were concerned to the following ATC system groups: cardiovascular system (8%), anti-infectives (8%), alimentary tract and metabolism (6%), musculoskeletal system (6%), nervous system (6%), respiratory system (2%), various (2%), dermatologicals (1%) and genito-urinary system and sex hormones (1%).

The greatest percentage of inclusion (100%) was observed for drugs acting on the alimentary tract and metabolism and, on the musculoskeletal system, but related to a small number of requests (four in each group).

The majority of requests came from medical departments. The most heavily represented of these were Haematology (15%), Oncology (12%), and Nephrology (7%). In most cases, the requests were filled in by physicians, with consensus agreement with the department head and with colleagues (82%) within the unit. The hospital departments with a higher rate of inclusion in the formulary were Nephrology and Rheumatology (100%) in contrast with Cardiology (25%).

Table 2 shows the available scientific evidence, the quality of the GINF form compliance, and potential budgetary effects for all of the included and excluded drugs. We observed that a high percentage of drugs (60%) had more than one phase III or phase IV supporting the requested treatment indication. We also observed that a high percentage of drugs (52%) were supported by comparator- or active-controlled clinical trials. In contrast, meta-analysis at the time of the assessment was uncommon (11% of the drugs).

We observed a non-significant statistical trend between the quality of compliance with the GINF form and the rate of inclusion.

Most of the approved drugs (79%) had more than 18 items of global compliance in the request and more than 6 strategic items. Only one excluded request had high-quality compliance.

Regarding the economic assessment, the mean annual cost of treatment for all requested drugs was €16,343.

Table 2. Relationship between drug-related variables and new drugs included in the hospital formulary

	n (%)	Included in hospital formulary	Rate of inclusion (%)	P value
Scientific evidence available at time of assessment*				
No clinical trial	13 (17)	12	92	NS
1 clinical trial	17 (23)	15	88	NS
> 1 clinical trial	45 (60)	36	80	NS
All clinical trials placebo-controlled	15 (20)	12	80	NS
≥ 1 clinical trial vs. active comparator	39 (52)	32	82	NS
≥ 1 meta-analysis	8 (11)	9	82	NS
Quality of GINF form compliance**				
Level A (> 23 total items/yr > 8 strategic items)	18 (34)	17	95	NS
Level B (> 18 total items/yr > 6 strategic items)	24 (45)	20	83	NS
Level C (≤ 18 total items/yr ≤ 6 strategic items)	11 (21)	9	82	NS
Mean costs by patient-year or patient overall treatment*				
< € 1,000	25 (33)	20	80	NS
€ 1,000-€ 10,000	22 (29)	18	82	NS
> € 10,000	28 (37)	25	89	NS
No. of patients likely to benefit from new drug*				
1-10	31 (41)	27	87	NS
10-100	25 (33)	20	80	NS
> 100	19 (25)	16	84	NS

NS = Not statistically significant. T-test and chi-test were performed as described in the Material and methods section.

*Data available for all of the drugs assessed during 2008-2011.

**Data available for 53 of the drugs assessed during 2008-2011.

Globally, drugs involving a greater cost per treatment and those with the potential to be prescribed to a smaller number of patients had the highest rates of inclusion.

Data regarding the quality of compliance with the GINF form (ranked from level A to level C) and its association with the characteristics of the request showed a greater level of quality on those requests provided by physicians (36% level A); on requests coming from the Internal Medicine Department (100% level A); on requests regarding cardiovascular and dermatological drugs (75% and 100% level A, respectively); and on requests coming from consensus requests within hospital departments (50% level A). Lower levels of quality were observed on requests coming from department heads (67% level B) or from the Nephrology department (100% level B or C); on requests regarding drugs that act on the nervous system (33% level C); and on individual requests (100% level B).

A comparison of our data with previous studies from 2002-2007^{18,19} showed an increase (10%) in the number of drugs assessed. Furthermore, as time passed, a trend toward a higher rate of inclusion in the formulary was noted (68% vs. 84%). In contrast, more positive resolutions were linked with specific restrictions (52% vs. 73%) or with therapeutic equivalences (12% vs. 25%).

Discussion

We observed a slight increase in the number of drugs assessed by the P&T committee over the course of the overall study period^{8,19}. However, the number of annual requests during 2008-2011 showed the opposite trend. These data may correspond to the registration of new authorizations maintained by the U.S. Food and Drug Administration, which indicate possible stagnation in the number of authorized drugs over the past decade.²⁰ However, during the study period, there was a clear increase in the percentage of drugs included in the hospital formulary.

The strict compliance demanded by the GINF form^{10,11} could be the cause for this situation, which would create an environment in which only those drugs with sufficiently solid scientific support would be petitioned.

In addition, the importance of the authorization of drugs as therapeutic equivalents or under specific conditions was emphasized in 92% of cases. This could be related to the current economic context as well as to the importance given to policies for the rational use of drugs in hospital settings. These policies, linked to the emergence of «me too» drugs, promote the use of therapeutic equivalence as a tool for managing the economic burden associated with drugs used to treat the same

pathology. However, despite the significant economic impact of the therapeutic equivalence statement in hospital procedures for the procurement of new drugs, this concept is not applied across the board by P&T committees as a standardized final category.²¹

At the same time, the dynamic clinical research on antineoplastic agents during the last decade and the major economic impact of these drugs on health care systems^{22,23} explain their marked presence in the assessment performed by P&T committees directed toward improving drug efficiency. Another explanatory factor could be the preponderance of the antineoplastic drugs in the registries for authorizations of new drugs, as described by Kaitin and DiMasi.²⁰ This result is logically correlated with the high number of assessments derived from the Oncology and Hematology departments.

We also observed a higher degree of compliance with the GINF form for drugs that were ultimately included in the hospital formulary. Several different studies have examined the profiles of petitioners based on the final conclusions adopted in pharmacoeconomic evaluations.^{4,24} In our study, this relationship could be explained by the fact that GINF forms with better compliance are based on a higher quality of scientific evidence and/or on economic impact studies, providing a better profile for later inclusion in the hospital formulary. Nonetheless, the relationship between the quality of the GINF form and the final decision adopted by the P&T committee failed to show statistical significance. This could be explained not only by an insufficient sample size, but also as a confirmation of the independent activity of P&T committee evaluators, instead of the data and evidence provided by applicants.

Our results agree with those previously published by our research team,^{18,19} especially in terms of the growing activity of the P&T committee in the last decade and of the implementation of standardised methodologies.¹⁰⁻¹² When we compare our results with those obtained by Puigventós et al. in a nationwide study conducted in 2010,⁴ we observe that the number of drugs assessed per year was even greater than the mean obtained for hospitals with more than 500 beds. Our percentage of inclusion in the formulary (75%) is slightly higher than the mean value observed in this study. However, the number of drugs included by our P&T committee under specific conditions or as therapeutic equivalents was also significantly higher. This could be explained by the long-term experience using the GINF form at our hospital, which determines a greater level of familiarity with and awareness of the evaluation process carried out by the health care professionals involved.²⁵

The primary limitation of our study was that it was carried out in a single hospital. This limits our ability to extrapolate our results for application outside of our institution. Similar studies should be carried out in multiple institutions in order to compare the activity of P&T committees at different hospital settings, which would help identify those

factors that might be linked to the assessment and decision-making process and its economic impact.

In addition, this study focused on the importance of carrying out studies to evaluate antineoplastic drugs in order to assess the conditions of use, the impact of therapeutic equivalence policies, and the quality of GINF forms or of requests associated with these drugs.

This study has provided three important findings: First, the requests received were primarily related to drugs intended for parenteral use and most of them were antineoplastic drugs. The medical departments most heavily represented were Haematology and Oncology.

Second, we observed a non-significant statistical trend between the quality of compliance with the GINF form and the rate of inclusion. Finally, there is an increased in the number of drugs assessed over time and a trend toward a higher rate of inclusion in the formulary but with specific restrictions or with therapeutic equivalences.

Disclosure

The authors have no conflicts of interest.

Acknowledgments

The authors thank the following members of the P&T committee in the Virgen del Rocío Hospital: Teresa Alonso Salas (Critical Care and Paediatric Emergencies), Juan María Blando Hidalgo (Internal Medicine), Francisco Domínguez Abascal (Digestive Diseases), Rocío García Carbonero (Oncology), Elena Hevia Álvarez (Primary Care), Francisco Javier Jiménez Jiménez (Emergencies), Carmen María Jiménez Martín (Clinical Pharmacology), Juan Luis López Romero (Anaesthesiology), Ramiro José Núñez Vazquez (Haematology), Diego José Rangel Sousa (Cardiology), Federico Relimpio Astolfi (Endocrinology and Nutrition), José Carlos Salazar Quero (Paediatrics), Jaime Torelló Iserte (Clinical Pharmacology), Rafael Torrejón Cardoso (Obstetrics and Gynaecology), and José Manuel Varela Aguilar (Internal Medicine). Without their help, this study would not have been possible.

References

1. Eddama A, Coast J. A systematic review of the use of economic evaluation in local decision-making. *Health Policy*. 2008;86:129-41.
2. Tyler LS, Cole SW, May JR, Millares M, Valentino MA, Vermeulen LC Jr, et al. ASHP guidelines on the pharmacy and therapeutics committee and the formulary system. *Am J Health-Syst Pharm*. 2008; 65:1272-83.
3. Mannebach MA, Ascione FJ, Gaither CA, Baggozi RP, Cohen IA, Ryan ML. Activities, functions, and structure of pharmacy and therapeutics committees in large teaching hospitals. *Am J Health-Syst Pharm*. 1999;56:622-8.
4. Puigventós F, Santos-Ramos B, Ortega A, Durán-García E. Structure and procedures of the pharmacy and therapeutic committees in Spanish hospitals. *Pharm World Sci*. 2010;32:767-75.
5. Balu S, O Connor P, Vogenberg FR. Contemporary issues affecting P&T committees, part 1: The evolution. *P&T*. 2004;29:709-11.

6. Balu S, O Connor P, Vogenberg FR. Contemporary issues affecting P&T committees, part 2: Beyond managed care. *P&T*. 2004;29: 780-3.
7. Puigventós Latorre F, Santos-Ramos B, Ortega Eslava A, Durán-García ME. Variabilidad en la actividad y los resultados de la evaluación de nuevos medicamentos por las comisiones de farmacia y terapéutica de los hospitales en España. *Farm Hosp*. 2011;35: 305-14.
8. Ozieranski P, McKee M, King L. The politics of health technology assessment in Poland. *Health Policy*. 2012;108:178-93.
9. Shulkin D. Reinventing the pharmacy and therapeutics committee. *P&T*. 2012;37:623-4, 649.
10. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía. Guía para la Incorporación de Nuevos Fármacos. Apoyo a la toma de decisiones en los hospitales del Sistema Sanitario Público de Andalucía. Versión 3.0; 2007. Available at: <http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/basesmetodologicas/modelosolicitud/index.html>. Accessed March 9, 2013.
11. Marín-Gil R, Santos-Ramos B, Flores-Moreno S, Briones-Perez de la Blanca E, Bautista-Paloma, J. Consensus method to update the GINF formulary request form. *Farm Hosp*. 2011;35:121-7.
12. Grupo de Evaluación de Novedades, Estandarización e Investigación en Selección de Medicamentos (GENESIS) de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Programa Madre. Manual de procedimientos. Versión PDF 3.0; 2005. Available at: <http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/basesmetodologicas/programamadre/index.html>. Accessed March 9, 2013.
13. Jenkins KN, Barber N. What constitutes evidence in hospital new drug decision making? *Soc Sci Med*. 2004;58:1757-66.
14. Odedina FT, Sullivan J, Nash R, Clemmons CD. Use of pharmacoeconomic data in making hospital formulary decisions. *Am J Health-Syst Pharm*. 2002;59:1441-4.
15. Schumock GT, Walton SM, Park HY, Nutescu EA, Blackburn JC, Finley JM, et al. Factors that influence prescribing decisions. *Ann Pharmacother*. 2004;38:557-62.
16. Tan EL, Day RO, Brien JA. Prioritising drug and therapeutics committee (DTC) decisions: A national survey. *Pharm World Sci*. 2007;29:90-6.
17. Haslé-Pham E, Arnould B, Spath HM, Follet A, Dum G, Margui P. Role of clinical, patient-reported outcome and medico-economic studies in the public hospital drug formulary decision-making process: Results of a European survey. *Health Policy*. 2005;71: 205-12.
18. Castellano MM, Santos B, Briones E, Villegas R, Bautista FJ. Evaluación de la implantación de una guía de incorporación de nuevos medicamentos en un hospital. *Rev Calid Asist*. 2004;19:312-8.
19. Alfaro-Lara ER, Galván-Banqueri M, Prado-Mel E, Santos-Ramos B, Varela-Aguilar JM, Torelló-Iserte J, et al. Análisis del proceso de selección de nuevos medicamentos en un hospital terciario. Años 2004-2007. *Farm Hosp*. 2010;34:76-84.
20. Kaitin KI, DiMasi JA. Pharmaceutical innovation in the 21st century: New drug approvals in the first decade, 2000-2009. *Clin Pharm Ther*. 2011;89:183-8.
21. Kolasa K, Schubert S, Manca A, Hermanowski T. A review of health technology assessment (HTA) recommendations for drug therapies issued between 2007 and 2009 and their impact on policymaking processes in Poland. *Health Policy*. 2011;102:145-51.
22. DiMasi JA, Grabowski HG. Economics of new oncology drug development. *JCO*. 2007;25:209-16.
23. Camps C, Caballero C, Sirera R, Blasco A, Cayuela D, Gil M, et al. Can the Spanish care system assume the new costs of medications against cancer? *Clin Transl Oncol*. 2008;10:96-101.
24. Garattini S, Bertele V. Efficacy, safety, and cost of new anticancer drugs. *BMJ*. 2002;325:269-71.
25. Marín-Gil R, Santos-Ramos B, Briones-Pérez E, Flores-Moreno S, Gallego-Villanueva S, Bautista-Paloma FJ. Implantación de la guía para la incorporación de nuevos fármacos (GINF) en los hospitales andaluces. *Farm Hosp*. 2007;26:330-3.

ORIGINALES

Evaluación de la utilización de los antagonistas de los receptores de la angiotensina II en hipertensión arterial

S. Peña Cabia¹, I. Ricote Lobera¹, B. Santos Mena¹, F. J. Hidalgo Correas¹, B. Climent Florez² y B. García Díaz¹

¹ Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Severo Ochoa, Leganés, Madrid, España. ² Departamento de Fisiología Animal, Facultad de Farmacia, Universidad Complutense, Madrid, España.

Resumen

Objetivo: Evaluar en nuestra Área de Salud el grado en que la utilización de antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA-II) se ajusta a los criterios propuestos por la Comunidad Autónoma de Madrid (CAM) antes de la instauración del «Plan de Actuación de ARA-II». Estudiar las indicaciones para las que se prescriben e identificar aquellos factores que han podido influir en su prescripción.

Métodos: Estudio de utilización de medicamentos del tipo indicación-prescripción, descriptivo y transversal, en el que se seleccionaron pacientes con hipertensión arterial y en tratamiento con ARA-II ingresados en un Hospital General Universitario durante un periodo de estudio de 3 meses. De acuerdo con las situaciones clínicas recogidas en el Documento de la CAM «Criterios para establecer el lugar en la terapéutica de los antagonistas de los receptores de la angiotensina II», se calculó el porcentaje de pacientes con «prescripción adecuada» y «prescripción no adecuada» de ARA-II y se analizó si la edad y el sexo tenían influencia en el tipo de prescripción o en las principales indicaciones para las que se prescribieron.

Resultados: De los 153 pacientes que se incluyeron en el estudio, el 67,3% tuvieron una «prescripción no adecuada», el 47,6% de ellos por prescripción de ARA-II como primer fármaco antagonista del sistema renina angiotensina aldosterona y el 34,0% por mal control de la tensión arterial con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas por edad o sexo en cuanto al tipo de prescripción o en las principales indicaciones para las que se prescribieron.

Conclusiones: La adecuación a los criterios de uso del Documento de ARA-II se produjo en el 32,7% de los casos. Además, no se observó que factores como la edad y el sexo influyeran en el tipo de prescripción. Asimismo, se evidenciaron percep-

Assessment of the utilization of angiotensin receptor blockers in hypertension

Abstract

Objective: To assess the degree in which the utilization of angiotensin receptor blockers (ARBs) in our Healthcare Area fits the criteria proposed by the Autonomous Community of Madrid (CAM) before setting «Plan de Actuación de ARA-II» («Action Plan ARA-II»). To study the indications for which are prescribed and to identify those factors that can show influence in prescription.

Methods: Drug utilization study of the type indication-prescription, descriptive and transversal, for which ARBs-treated and hypertensive patients admitted to a University General Hospital for a study period of 3 months were selected. Based on the clinical situations summarized in the CAM Document «Criterios para establecer el lugar en la terapéutica de los antagonistas de los receptores de la angiotensina II» («Criteria for the place of angiotensin receptor blockers in the therapeutic»), a percentage of patients with «appropriate prescription» and «inadequate prescription» of ARBs was calculated and analyzed in order to determine if the age and the sex were related to the type of prescription or the main indications for which they had been prescribed.

Results: Out of the 153 patients included in the study, 67.3% had a «inadequate prescription», 47.6% of them due to an ARBs prescription as the first drug inhibitor of the renin-angiotensin-aldosterone system and 34.0% owing to a poor control of blood pressure with angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEi). There were no statistically significant differences found either by age or sex in the type of prescription or in the main indications for which they were prescribed.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: silviapcabia@gmail.com (Silvia Peña Cabia).

ciones erróneas en el concepto de superioridad de los fármacos ARA-II frente a los IECA.

PALABRAS CLAVE

Antagonistas de los receptores de la angiotensina II; Sistema renina-angiotensina-aldosterona; Estudio de utilización de fármacos; Práctica clínica

Farm Hosp. 2013;37(5):394-398

Introducción

En el año 2010 un equipo multidisciplinar de la Comunidad Autónoma de Madrid (CAM) realiza, basada en la evidencia científica, una revisión sobre la eficacia, seguridad y coste de los antagonistas de los receptores tipo 1 de la angiotensina II (ARA-II) en comparación con los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) en las distintas indicaciones en las que se utilizan. Esta revisión ha dado lugar a la publicación del documento «Criterios para establecer el lugar en la terapéutica de los antagonistas de los receptores de la angiotensina II», aprobado por el Consejo Asesor de Farmacia de la CAM. En este Documento se concluye que los IECA continúan siendo de elección en la mayoría de las situaciones clínicas en las que se recomienda la utilización de un antagonista del sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA)¹.

Las recomendaciones del Documento establecen el lugar en la terapéutica de los ARA-II, indicando entre otras, que: (1) sólo deberían utilizarse como una alternativa de tratamiento a los IECA en pacientes con hipertensión arterial (HTA) o insuficiencia cardíaca que no los puedan tolerar por tos; (2) en los pacientes diabéticos tipo II hipertensos con macroalbuminuria e insuficiencia renal se podría utilizar tanto ARA-II como IECA, dependiendo del riesgo cardiovascular del paciente; (3) no son una buena alternativa en los pacientes que han experimentado angioedema por IECA, puesto que se han comunicado casos de angioedema con ARA-II en pacientes con antecedentes por IECA, por lo que es preferible utilizar otro tratamiento.

A partir de las recomendaciones de este Documento, la CAM pone en marcha el proyecto denominado «Plan de Actuación de ARA-II»², con el fin de optimizar la eficiencia en la prescripción de los medicamentos del SRAA y de este modo reducir la amplia variabilidad no justificada de utilización de ARA-II en la práctica clínica. Se establecen unos objetivos para el año 2011 en el ámbito del Servicio Madrileño de Salud, afectando tanto a Atención Primaria como a Atención Especializada y se mantienen vigentes hasta el año 2012, aunque con actualizaciones.

Conclusions: The adequacy of the criteria for the utilisation of ARBs Document occurred in 32.7% of cases. In addition, factors such as age and sex did not seem to affect the type of prescription. Misconceptions of superiority of ARBs versus ACEI were evidenced as well.

KEYWORDS

Angiotensin receptor blockers; Renin-angiotensin system; Drug utilization review; Physician's practice patterns

Farm Hosp. 2013;37(5):394-398

Con el objetivo de evaluar en nuestra Área de Salud el grado en que la utilización de ARA-II se ajustaba a los criterios propuestos por la CAM antes de la instauración de este plan, se realiza un estudio de calidad de la prescripción en pacientes con HTA ingresados en un Hospital General Universitario, evaluando las indicaciones para las que se prescriben e identificando aquellos factores que han podido influir en su prescripción.

Método

Se diseñó un estudio de utilización de medicamentos del tipo indicación-prescripción, descriptivo y transversal, cuya población de estudio fueron los pacientes ingresados en un Hospital General Universitario de 400 camas durante un periodo de estudio de 3 meses (entre noviembre de 2011 y enero de 2012).

Se incluyeron todos los pacientes en tratamiento con un ARA-II y con diagnóstico de HTA como indicación principal, ingresados en cualquier Unidad de Hospitalización con prescripción electrónica asistida (PEA). Se excluyeron los pacientes ingresados en las Unidades de UCI y Urgencias al no disponer en el momento del estudio de PEA.

La selección de pacientes se realizó a través de la consulta del perfil farmacoterapéutico del paciente del módulo de prescripción electrónica del programa Farhos[®]. Los datos clínicos de cada paciente se obtuvieron a partir de los informes médicos disponibles en la intranet del hospital, la historia clínica de Atención Especializada y la historia clínica digital unificada (HORUS), que recoge los episodios clínicos del sistema de Atención Primaria.

A partir de las situaciones clínicas recogidas en el Documento de Criterios de la CAM, se consideró «prescripción adecuada» de ARA-II cuando ésta se realizó para las indicaciones de tos por IECA y nefropatía diabética y «prescripción no adecuada» de ARA-II cuando se prescribieron como primer fármaco antagonista del SRAA, en el control inadecuado de la tensión arterial (TA) con un IECA o cuando había antecedentes de angioedema por IECA. También se consideró «prescripción no adecuada» cuando no se especificaba el motivo concreto de la prescripción (sólo se indicaba «intolerancia a IECA»), o bien el motivo era desconocido.

Se calculó el porcentaje de pacientes con prescripción adecuada y no adecuada de ARA-II y con los datos disponibles se procedió a analizar si la edad (dividido en grupos de ≥ 75 años y < 75 años) y el sexo tenían influencia sobre el tipo de prescripción. Este mismo análisis se realizó también en las principales indicaciones para las que se prescribieron.

Los datos se analizaron con el programa IBM SPSS Statistics versión 19. Se utilizó la prueba de Ji al cuadrado para la comparación de proporciones. Los valores $p \leq 0,05$ se consideraron estadísticamente significativos. El intervalo de confianza de la razón de odds (*odds ratio*, OR) se calculó para un nivel de confianza del 95% (IC 95%).

Resultados

Se incluyeron 153 pacientes en el estudio. Un 66,0% (101 pacientes) mujeres y un 34,0% (52 pacientes) hombres, con una media de edad de 76 años (46-94 años).

Un total de 50 pacientes (32,7%) tuvieron una «prescripción adecuada» de ARA-II. A 39 pacientes (78,0%) se les prescribió por tos con IECA y a 11 pacientes (22,0%) por nefropatía diabética (Figura 1).

Por el contrario, 103 pacientes (67,3%) tuvieron una «prescripción no adecuada». De ellos, 49 pacientes (47,6%) por prescripción de ARA-II como primer fármaco antagonista del SRAA; 35 pacientes (34,0%) por mal control de la TA con IECA; y 1 paciente (1,0%) por angioedema. En aquellos pacientes en los que no se especificaba el motivo, 7 pacientes (6,8%) por intolerancia (no se especificaba tipo) a IECA y en 11 pacientes (10,7%) el motivo era desconocido (Figura 1).

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el tipo de prescripción (adecuada o no) en relación con la edad (OR = 0,62; IC 95% 0,30-1,28; $p = 0,196$) y el sexo (OR = 1,00; IC 95% 0,49-2,04; $p = 0,998$) (Tabla 1). Tampoco se hallaron diferencias estadísticamente significativas por edad y sexo en las principales indicaciones para las que se prescribieron (Tabla 1).

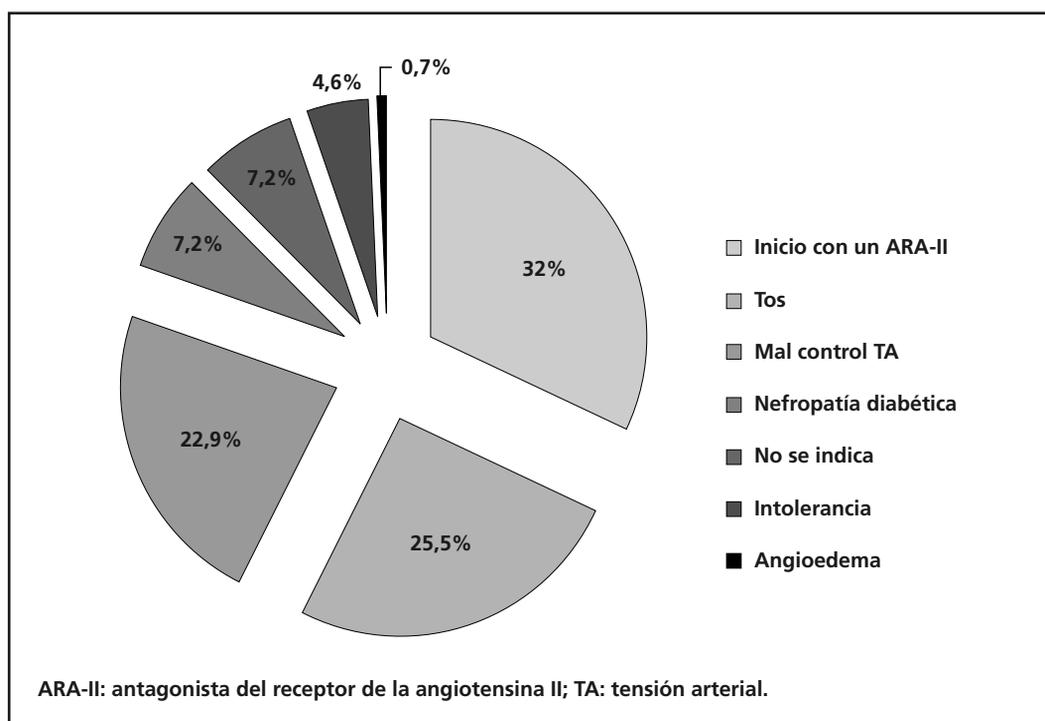


Figura 1. Motivo de cambio de IECA por ARA-II.

Tabla 1. Influencia de la edad y el sexo en la prescripción de ARA-II

	Edad ≥ 75 años vs < 75 años			Sexo femenino vs masculino		
	OR	IC95%	P	OR	IC95%	P
Prescripción inadecuada	0,62	0,30-1,28	0,196	1,00	0,49-2,04	0,998
Tos por IECA	2,03	0,91-4,57	0,082	1,69	0,75-3,82	0,202
ARA-II como primer fármaco antagonista del SRAA	1,18	0,58-2,39	0,653	1,44	0,69-3,01	0,332
Control inadecuado TA con IECA	0,54	0,25-1,17	0,115	0,52	0,24-1,13	0,095

IECA: inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina; ARA-II: antagonista del receptor de la angiotensina II; SRAA: sistema renina angiotensina aldosterona; TA: tensión arterial; OR: Odds ratio; IC95%: intervalo de confianza del 95%; P: valor P.

Discusión y conclusiones

La redacción del documento «Criterios para establecer el lugar en la terapéutica de los antagonistas de los receptores de la angiotensina II» surgió a raíz de los datos obtenidos, ese mismo año, de estudios de utilización de ARA-II en la CAM, que mostraban que en torno al 80% de los pacientes con una prescripción de ARA-II no tenían indicación para ello, lo que podría suponer un gasto de 52 millones de euros adicionales. En nuestro estudio esta cifra es del 67,3%.

En el presente trabajo, el motivo principal de prescripción de ARA-II se corresponde con aquellas prescripciones en las que se utiliza como primer fármaco antagonista del SRAA (32,0%), que basándose en los criterios del Documento supone un uso no adecuado. La recomendación es seleccionar en primer lugar los IECA cuando se requiere un bloqueo del SRAA ya que ambos tratamientos no sólo han demostrado tener una eficacia similar en el control de la presión arterial en pacientes con HTA esencial, sino que no hay diferencias significativas en mortalidad, eventos cardiovasculares, progresión de la diabetes, función ventricular izquierda o enfermedad renal³, y por el contrario, el coste del tratamiento con ARA-II es mayor⁴. Yokoyama et al.⁵ llevaron a cabo un estudio donde al requerir autorización previa para la prescripción de un ARA-II, como primer fármaco para la inhibición del SRAA, el número de prescripciones se redujo a menos de un 9%.

El segundo grupo más numeroso es el de aquellos pacientes a los que se les prescribe un ARA-II por presentar tos con IECA (25,5% pacientes), un motivo que cumple los criterios de uso. Sin embargo, hay que tener en cuenta que no todos los casos de tos en pacientes tratados con IECA son imputables al fármaco (por lo que antes de sustituir por un ARA-II se deben descartar otras causas, incluida la insuficiencia cardíaca), y tampoco todos los casos son causa de abandono del tratamiento. Los síntomas remiten habitualmente al cabo de 1-4 semanas tras la retirada del mismo⁶ y existe una gran variabilidad en su incidencia (entre un 3-35%)^{6,7,8,9,10}.

Un tercer grupo es el de los pacientes con prescripción inadecuada de ARA-II por mal control de la TA con un IECA (22,9% pacientes) ya que no hay ningún ensayo clínico o metaanálisis que haya demostrado que existan diferencias de eficacia entre ambos grupos de fármacos en el grado de control de la TA³. Cuando un fármaco no consigue los objetivos (disminución de la TA por debajo de 140/90 mmHg), las opciones que se han de considerar son: si el primer fármaco ha producido efectos secundarios y/o no ha conseguido ninguna respuesta, sustituir por otro fármaco de distinto grupo; si el primer fármaco ha sido bien tolerado y la respuesta al mismo ha sido incompleta se puede: aumentar la dosis, cambiar a un fármaco de clase diferente o añadir otro fármaco. Si aún así no hay respuesta adecuada se podrá optar por las

opciones no utilizadas anteriormente o añadir un tercer fármaco (entre los que se debe incluir un diurético)¹¹.

En la nefropatía diabética (7,2% pacientes) la utilización de IECA o ARA-II depende del objetivo de la terapia⁴: reducción del riesgo de progresión a enfermedad renal terminal (ARA-II) o reducción del riesgo cardiovascular (IECA).

En un 0,7% de pacientes se prescribió un ARA-II por angioedema con IECA. Se considera que el cambio de tratamiento debería haberse realizado, siempre según las características individuales de cada paciente, hacia otro grupo farmacológico diferente: diuréticos, β -bloqueantes o antagonistas del calcio, puesto que los ARA-II no son una buena alternativa en estos casos⁴.

Un 4,6% presentaron intolerancia a IECA, pero se desconoce el motivo concreto (tos, angioedema, hipotensión, hiperpotasemia, insuficiencia renal aguda o neutropenia). Algunas de estas reacciones adversas, aunque en menor medida, pueden ser producidas también por los ARA-II.

En un 7,2% de los casos (11 pacientes) no se identificó el motivo del cambio.

No se hallaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto al sexo y la edad con el tipo de prescripción (adecuada o no) ni con las principales indicaciones para las que se prescribieron (por tos, como primer fármaco agonista del SRAA o por mal control de la TA).

La solución a estos problemas detectados pasa por conseguir una buena difusión e implantación del Documento en toda la CAM y posteriormente volver a realizar una nueva evaluación de los datos. El estudio de Perez Serrano¹², llevado a cabo en otra Área Sanitaria de la CAM, reveló un bajo grado de difusión e implantación del Documento, y por tanto, el impacto sobre el perfil de prescripción de recetas de IECA y ARA-II a los seis meses de su publicación no fue estadísticamente significativo. No obstante, debemos esperar a conocer los informes del «Plan de actuación de ARA-II», que emitirá el Servicio Madrileño de Salud, para confirmar estos resultados.

Otras estrategias podrían ser las desarrolladas a nivel internacional en países como Suecia¹³, Austria¹⁴, EEUU⁵ o Canadá¹⁴, que para conseguir un uso más eficiente han restringido la prescripción y financiación de los ARA-II, con una repercusión positiva sobre los costes de oportunidad asociados. Esto ha dado como resultado que en países como Austria los ARA-II suponen menos del 27% de los fármacos del SRAA utilizados y en el Reino Unido en torno al 30%¹⁵. Datos que difieren de los de la CAM, donde existe una amplia variabilidad, desde el 19-62% en Atención Primaria al 40-74% en Atención Especializada. En nuestra Área de Salud el porcentaje en Primaria es del 30,11% y en Atención Especializada del 49,36%, según datos del Servicio Madrileño de Salud.

Por otro lado, un estudio llevado a cabo en Israel concluyó que cuando un único ARA-II (el genérico losartán) no requería autorización de uso, sólo el 23,3% de los

pacientes tratados con este fármaco cumplía los criterios (haber desarrollado reacciones adversas con IECA), mientras que al resto se les habría denegado si hubieran tenido que pasar por una autorización previa¹⁶.

Las restricciones en la prescripción son más fáciles de instaurar si existen criterios cuantitativos como niveles de laboratorio (medida de la actividad de una enzima, por ejemplo) y no criterios subjetivos como la tos. Pero este tipo de documentos junto con estrategias de ayuda a la prescripción (sesiones farmacoterapéuticas, algoritmos de tratamiento de la HTA, documentos de ayuda en la consulta, etc.) pueden ser una buena medida para conseguir un uso adecuado de ARA-II y lograr así una contención del gasto con este grupo de medicamentos.

Las limitaciones del estudio están en la selección de pacientes, ya que sólo se han incluido aquellos con diagnóstico de HTA e ingresados en determinados Servicios, a pesar de que tanto los IECA como los ARA-II también están indicados en insuficiencia cardíaca, nefropatía diabética y reducción del riesgo cardiovascular.

Por lo tanto, podemos concluir que la adecuación a los criterios de uso del Documento de ARA-II se produce en el 32,7% de los casos, que factores como la edad y el sexo no influyen en su prescripción y que se evidencian percepciones erróneas en el concepto de superioridad de los fármacos ARA-II frente a los IECA, puesto que un 32,0% de los pacientes inició con un ARA-II como primer fármaco del grupo que inhibe el SRAA y un 22,9% de los cambios se realizó cuando hubo un mal control de la TA con IECA.

Son necesarios estudios en nuestra Área de Salud que reflejen la utilización de ARA-II tras la publicación del Documento de la CAM, para comprobar si ha habido cambios en los hábitos de prescripción.

Bibliografía

1. Servicio Madrileño de Salud. Criterios para establecer el lugar en la Terapéutica de los Antagonistas de los Receptores de la Angiotensina II. Comunidad de Madrid, Consejería de Sanidad; 2010.
2. Servicio Madrileño de Salud. Plan de Actuación de ARA-II. Comunidad de Madrid, Consejería de Sanidad; 2011.
3. Matchar DB, McCrory DC, Orlando LA, Patel MR, Patel UD, Patwardhan MB, et al. Systematic review: comparative effectiveness of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers for treating essential hypertension. *Ann Intern Med.* 2008 Ene 1;148:16-29.
4. Servicio Madrileño de Salud. Guía de Continuidad Farmacoterapéutica: Lugar en la Terapéutica de los Antagonistas de los Receptores de la Angiotensina II. Comunidad de Madrid, Consejería de Sanidad; 2010.
5. Yokoyama K, Winnie Y, Preblick R, French-Tamas F. Effects of a step-therapy program for angiotensin receptor blockers on antihypertensive medication utilization patterns and cost of drug therapy. *J Manag Care Pharm.* 2007;13(3):235-44.
6. Dicipinigaitis PV. Angiotensin-converting enzyme inhibitor induced cough: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2006;129 (Supl.):1695-735.
7. Israili ZH, Hall WD. Cough and angioneurotic edema associated with angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy. A review of the literature and pathophysiology. *Ann Intern Med.* 1992;117: 234.
8. Mello CJ, Irwin RS, Curley FJ. The predictive values of the character, timing, and complications of chronic cough in diagnosing its cause. *Arch Intern Med.* 1996;156:997-1003.
9. Irwin RS, Curley FJ, French CL. Chronic cough: the spectrum and frequency of causes, key components of the diagnostic evaluation, and outline of specific therapy. *Am Rev Respir Dis.* 1990;141: 640-7.
10. Smyrniotis NA, Irwin RS, Curley FJ. Chronic cough with a history of excessive sputum production: the spectrum and frequency of causes and key components of the diagnostic evaluation, and outcome of specific therapy. *Chest.* 1995;108:991-7.
11. Lombera Romero F, et al. Guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Cardiología en hipertensión arterial. *Rev Esp Cardiol.* 2000;53:66-90.
12. Pérez Serrano R, Negro Vega E, Solorzano Martín AR. Conocimiento e impacto de un documento sobre el uso de los antagonistas de los receptores de la angiotensina II. *Aten Farm.* 2012;14: 18-26.
13. Wettermark B, et al. Initial effects of a reimbursement restriction to improve the cost-effectiveness of antihypertensive treatment. *Health Policy.* 2010;94:221-9.
14. Guertin JR, Jackevicius CA, Cox JL, Humphries K, Pilote L, So DY, Tu JV, Wijeyesundera H, Rinfret S; Canadian Cardiovascular Outcomes Research Team. The potential economic impact of restricted access to angiotensin-receptor blockers. *CMAJ.* 2011 Feb 22;183(3).
15. Godman B, Bucsis A, Burkhardt T, Schmitzer M, Wettermark B, Wieninger P. Initiatives to enhance rennin-angiotensin prescribing efficiency in Austria: impact and implications for other countries. *Expert Rev. Pharmacoeconomics Outcomes Res.* 2010;10:199-207.
16. Kahan N, et al. Modifying prescribing behaviour of angiotensin receptor blockers by selectively rescinding managerial prior authorization requirements for losartan. *Br J Clin Pharmacol.* 2011;72:6, 997-1001.

ORIGINALES

Estudio observacional retrospectivo de la utilización de omalizumab en el tratamiento del asma grave persistente

Núria Padullés Zamora¹, Dolors Comas Sugañes¹, Nadia Méndez Cabaleiro¹, Anna Figueras Suriol² y Ramon Jodar Masanes¹

¹ Servicio de Farmacia. Hospital de Bellvitge. IDIBELL. ² IDIBELL. (Institut d'Investigació Biomèdica de Bellvitge).

Resumen

Objetivo: Evaluar la eficacia y seguridad del omalizumab. Las condiciones para la administración de dicho fármaco fueron las indicadas en ficha técnica: edad superior a 12 años, asma alérgica grave persistente, mal control de síntomas, FEV₁ < 80%, IgE total entre 30 y 700 UI/mL y pruebas cutáneas y/o IgE específica positiva al alérgeno persistente.

Método: Estudio retrospectivo observacional de pacientes que hubieran sido tratados con omalizumab en la indicación de asma grave durante el período enero 2010 a julio de 2011. Se registraron la edad, sexo, peso, IgE y reactividad *in vitro* a los alérgenos perennes, FEV₁, tratamiento de base, exacerbaciones asmáticas y necesidad de corticosteroides sistémicos o ingresos en urgencias, presencia de síntomas durante el día o que originen despertares durante la noche al inicio del tratamiento, a las 16 semanas, 32 semanas y a los 1,5 años tras al inicio del tratamiento. Se recogieron los efectos secundarios y los cambios en el tratamiento de base.

Resultados: 22 pacientes con un peso medio de 73 kg (51-102). La concentración basal de IgE antes del inicio de omalizumab fue de 203 UI/ml (30-992). 21 pacientes presentaban una función pulmonar reducida, con un FEV₁ al inicio del 60% (30-93%). El FEV₁ a las 16 semanas fue del 60% (39-71%) y a las 32 semanas del 68% (29-102%). La dosis media de omalizumab administrada cada 30 días fue de 368 mg (150-900 mg). Se observaron reacciones adversas en 4 pacientes, uno de los cuales requirió la retirada del tratamiento. Al final del periodo de seguimiento 14 pacientes habían disminuido el tratamiento control y doce presentaron mejoría global.

Conclusión: Omalizumab se ha utilizado en pacientes con asma grave alérgica no respondedores a terapia convencional observándose una disminución en el número de exacerbaciones y visitas a urgencias e ingresos. Sólo un 55% experimentan una mejoría global según criterios clínicos y no se observaron cambios estadísticamente significativos en la FEV₁.

Retrospective analysis of omalizumab in patients with severe allergic asthma

Abstract

Objective: To assess the efficacy and safety profile of omalizumab treatment. The conditions under which omalizumab was prescribed agreed with those in Xolair® drug information: age > 12 years old, severe uncontrolled asthma, FEV₁ < 80%, IgE 30-700 UI/ml and positive test results for perennial allergens.

Methods: Asthmatic patients treated with omalizumab between January 2010 and July 2011 were evaluated retrospectively. Age, sex, weight, IgE level, concomitant asthma medications, change in FEV₁, emergency department visits, hospitalizations, asthma exacerbations and corticosteroids bursts were recorded before and after omalizumab initiation. A 1.5-year period was chosen.

Results: A total of 22 patients were included. The mean weight of subjects was 73 Kg (range, 51-102). Mean IgE was 203 UI/ml (range, 30-992) and mean FEV₁ 60% (range, 30-93%) at baseline. Adverse events were observed in 4 patients. There were no significant changes in FEV₁ values after omalizumab treatment but omalizumab was associated with a reduction in concomitant asthma medications use in 14 patients and improvements in global asthma control in 12.

Conclusion: In these patients add-on therapy with omalizumab reduced asthma exacerbations and emergency visits or hospitalizations. Only 55% of patients significantly improved global asthma control and no significant changes in FEV₁ were observed. mejoría global según criterios clínicos y no se observaron cambios estadísticamente significativos en la FEV₁.

PALABRAS CLAVE

Asma grave persistente; omalizumab; eficacia; seguridad

KEYWORDS

Severe persistent asthma; omalizumab; efficacy; safety

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: npadulles@bellvitgehospital.cat (Núria Padullés Zamora).

Introducción

El asma es una enfermedad inflamatoria crónica de las vías respiratorias, caracterizada por diversos fenotipos inmunopatológicos y clínicos, en la que participan diferentes tipos de células inmunes e inflamatorias. Un 5-10% de los pacientes presentan asma grave con síntomas respiratorios persistentes y elevado número de exacerbaciones, a pesar de recibir el mejor tratamiento disponible, lo que conlleva un notable deterioro en su calidad de vida y un alto riesgo de morbi-mortalidad^{1,2}. Con las terapias estándar actuales, basadas en la combinación de glucocorticoides inhalados a dosis altas y agonistas β_2 adrenérgicos de larga duración, se ha logrado un buen control de la enfermedad en un gran número de pacientes con asma grave^{3,4,5}. En aquellos pacientes con asma alérgica grave persistente en los que la combinación de altas dosis de glucocorticoides inhalados y agonistas β_2 adrenérgicos de larga duración se ha mostrado ineficaz en el control de los síntomas debe considerarse el uso de otros fármacos de mantenimiento, como son los antileukotrienos, la teofilina o el omalizumab.

Es conocido que la Inmunoglobulina E (IgE) es un anticuerpo que juega un papel clave en los mecanismos inmunoinflamatorios que subyacen en el asma alérgica y otras patologías atópicas. Por ello las terapias dirigidas a bloquear la acción de la IgE pueden resultar muy beneficiosas en el tratamiento de la enfermedad. Omalizumab es el único anticuerpo monoclonal recombinante humanizado anti-IgE aprobado para el tratamiento del asma alérgico. Está indicado en el asma alérgico grave persistente en pacientes con niveles de IgE elevados y test cutáneo positivo o reactividad *in vitro* para aeroalergenos y con síntomas no controlados con corticoides inhalados. Se administra vía subcutánea cada 2-4 semanas, según los niveles circulantes de IgE y peso^{6,7}. Omalizumab disminuye los niveles de IgE circulantes uniéndose a la región constante de IgE, evitando así la unión de la IgE a receptores de baja y alta afinidad (Fc RI y Fc RII), y reduce la expresión de Fc RI en basófilos y células de la submucosa traqueobronquial^{7,8}. También se ha observado una atenuación del incremento de afinidad del Fc RII en células musculares lisas bronquiales *in vitro*⁸.

La eficacia de omalizumab ha sido evaluada en varios ensayos clínicos randomizados y estudios post-autorización tanto en adultos como en pediatría diagnosticados de asma alérgica grave persistente, demostrándose ser un tratamiento coste-efectivo comparado con el tratamiento estándar. Se ha observado una disminución en el número de exacerbaciones, hospitalizaciones, visitas a urgencias y necesidades de corticoides y una mejoría en la calidad de vida; sin embargo, en la mayoría de estudios no se han encontrado diferencias en los valores de volumen espiratorio forzado (FEV₁) al añadir omalizumab al tratamiento estándar.

El objetivo de este estudio es evaluar la eficacia del omalizumab en un hospital de tercer nivel en las mismas condiciones de utilización que en la ficha técnica: asma alérgica grave persistente, mal control de los síntomas (reagudizaciones, despertares frecuentes por la noche, disnea), FEV₁ < 80%, IgE total entre 30 y 700 UI/mL y pruebas cutáneas y/o IgE específica positiva al alérgeno persistente. El objetivo secundario es evaluar la seguridad mediante el registro de los efectos secundarios. Se realiza una valoración de la respuesta a las 16 semanas de tratamiento y en caso de que no se produzca una mejoría significativa de los síntomas se procede a la retirada de omalizumab.

Métodos

Se realizó un estudio retrospectivo observacional no controlado en un hospital de tercer nivel en el que se incluyeron a todos los pacientes que hubieran seguido tratamiento con omalizumab en la indicación de asma grave durante el período enero 2010 a julio de 2011. No se obtuvo consentimiento informado de los pacientes debido a que se trata de un estudio retrospectivo no intervencional. La información confidencial de los pacientes fue protegida de acuerdo a la normativa nacional establecida. Este artículo ha sido revisado para su publicación por el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del Hospital de Bellvitge.

Los datos se obtuvieron de la historia clínica electrónica del paciente. Se registraron la edad, sexo, peso, valor de la IgE y reactividad *in vitro* a los alergenos perennes, FEV₁, tratamiento al inicio con corticoides inhalados asociado a un agonista beta-2, número de exacerbaciones asmáticas en el año anterior al inicio del tratamiento y requerimiento de corticosteroides sistémicos o ingresos en urgencias, presencia de síntomas durante el día o que originen despertares durante la noche al inicio del tratamiento, a las 16 semanas, 32 semanas y a los 1,5 años tras el inicio del tratamiento. Se recogieron también los efectos secundarios registrados durante el tratamiento así como el tratamiento concomitante al inicio del tratamiento y durante el mismo.

El análisis estadístico se realizó con SPSS versión 19.0 (© 2010 SPSS Inc.)

Resultados

Características demográficas

Las características demográficas y las evaluaciones clínicas y funcionales de los pacientes incluidos en el estudio al inicio del tratamiento, a las 16 semanas, 32 semanas y a los 1,5 años se muestran en la tabla 1.

Se incluyeron en el estudio a 22 pacientes con asma grave persistente tratados con omalizumab (14 mujeres). El peso medio al inicio del tratamiento fue de 73 kg

(intervalo, 51-102 kg), 65 kg en mujeres (intervalo, 51-92 kg) y 81 en hombres (intervalo, 65-102 kg). La concentración basal de IgE (UI/ml) antes de la administración de la primera dosis de omalizumab fue de 203 UI/ml (intervalo, 30-992). 21 pacientes presentaban una función pulmonar reducida, con un valor de FEV₁ al inicio del 60% (intervalo, 30-93%). El FEV₁ medio al final del seguimiento fue del 62% (intervalo, 21-116%) con una diferencia media entre el inicio y el final del seguimiento del 3% ($p > 0,05$); sólo en 4 pacientes el FEV₁ supera el 80% al final del seguimiento. El FEV₁ a las 16 semanas fue del 60% (intervalo, 39-71%) y las 32 semanas del 68% (intervalo, 29-102%) (Tabla 1) ($p > 0,05$).

La dosis media de omalizumab administrada cada 30 días fue de 368 mg (intervalo, 150-900 mg) con una media de 22 dosis recibidas al finalizar el estudio. El periodo de seguimiento fue de 1,5 años. Se observaron reacciones adversas al tratamiento con omalizumab en 4 pacientes, uno de los cuales requirió la retirada del tratamiento (pérdida de peso, parestesia, ataxia, tos, urticaria, artralgia y entumecimiento de la lengua), el resto presentaron urticaria (1), dolor abdominal (1) y dolor torácico (1).

Influencia de omalizumab en las exacerbaciones

Todos los pacientes presentaron exacerbaciones asmáticas graves que requieren corticoides sistémicos durante

el año anterior al inicio de omalizumab, 20 pacientes requirieron ser atendidos a urgencias o ingreso hospitalario y 19 presentaban síntomas frecuentes durante el día o despertares por la noche. Nueve pacientes (41%) presentaron una media de 3 exacerbaciones asmáticas que requirieron dosis altas de corticoides sistémicos durante el tratamiento con omalizumab y ocho (36%) realizaron una media de 5 visitas a urgencias relacionadas con el asma, de los cuales tres requirieron ingreso hospitalario (media de 2 ingresos hospitalarios por paciente). Doce pacientes (55%) presentaron mejoría global durante el tratamiento con omalizumab y 14 (64%) disminuyeron el tratamiento control.

Influencia de omalizumab en el tratamiento concomitante

Todos los pacientes eran tratados con corticoides inhalados a dosis altas asociado a una agonista beta-2 inhalado de larga duración al inicio del tratamiento con omalizumab; 17 (77%) de ellos llevaban además agonistas beta-2 de corta duración, 9 (41%) corticoides orales, 12 (55%) montelukast y anticolinérgicos, 6 (27%) acetilcisteína y corticoides nasales, 2 (9%) azatioprina, 1 teofilina y 1 antihistamínicos (Figura 1).

Respecto a los cambios producidos en el tratamiento de base al inicio del tratamiento con omalizumab 17 pacientes tuvieron al menos un cambio durante el trata-

Tabla 1. Características demográficas, posología de omalizumab, resultados de prick test, valores de IgE y FEV₁ y número de pacientes con exacerbaciones y visitas a urgencias o no programadas al inicio del tratamiento con omalizumab, a las 16 y 32 semanas y a los 1,5 años tras el inicio del tratamiento

	Inicio	16 semanas	32 semana	1,5 años
Edad	49 (19-64)	-	-	-
Hombres/Mujeres	8/14	-	-	-
Peso (kg)	73 (51-102)	-	-	-
Hombres	81 (65-102)			
Mujeres	65 (51-92)			
Prick test positivo	<i>Dermatophagoides farinae</i> , <i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> , <i>Aspergillus fumigatus</i> , <i>Parietaria</i>			
IgE total (UI/ml)	203 (30-992)	-	-	-
FEV ₁ (%)	60% (30-93)	60% (39-71)	68% (29-102)	62% (21-116)
Exacerbaciones graves que requieren dosis altas de corticoides sistémicos	22	-	-	9
Visitas a urgencias o no programadas a CEX	22	-	-	8
Frecuencia de administración (n)		-	-	-
Cada 2 semanas	7			
Cada 4 semanas	15			

miento con omalizumab, 9 con más de un cambio (Figura 2). La mayoría de los cambios se producen en los agonistas beta de corta duración con 9 pacientes con reducción de dosis o suspensión de tratamiento y 2 con aumento de dosis. Respecto a los corticoides orales 5 pacientes suspendieron el tratamiento y un paciente requirió aumento de dosis; 2 pacientes suspendieron el tratamiento con montelukast y 2 iniciaron el tratamiento; 3 pacientes suspendieron el tratamiento con anticolinérgicos orales y en un paciente se disminuyó dosis; 3 pacientes iniciaron tratamiento con corticoides nasales y dos lo suspendieron o redujeron dosis. Dos pacientes suspendieron o redujeron dosis de corticoides inhalados, un paciente inició agonistas beta 2 de larga duración y otro lo suspendió (Tabla 2).

Discusión

La eficacia de omalizumab se evaluó en el estudio INNOVATE (Investigation of Omalizumab in Severe

Asthma Treatment), incluyendo a 419 pacientes, aunque no todos recibían corticoides inhalados a dosis altas⁹. La FEV₁ al inicio del estudio fue del 41-80% y asociada a exacerbaciones clínicamente significativas (2,1 exacerbaciones/año). Se observó una disminución estadísticamente significativa de las visitas a urgencias comparado con placebo y el número de exacerbaciones que requieren corticoides sistémicos pero no se pudo evaluar el efecto de omalizumab añadido al tratamiento con altas dosis de corticoides inhalados y beta-2-agonistas de larga duración, tal como recomiendan las guías clínicas. Rodrigo GJ et al.¹⁰ realizaron una revisión sistemática de 8 estudios controlados con placebo, y evaluaron la eficacia de omalizumab añadido a terapia de corticoides inhalados. Observaron un menor número de exacerbaciones por paciente en el grupo del omalizumab respecto a placebo (0,41 vs 0,77 respectivamente). El análisis demostró que el número de pacientes a los que se les suspenden los corticoides o continúan sin ellos en el grupo omalizumab era superior que en el grupo placebo. Sin embargo,

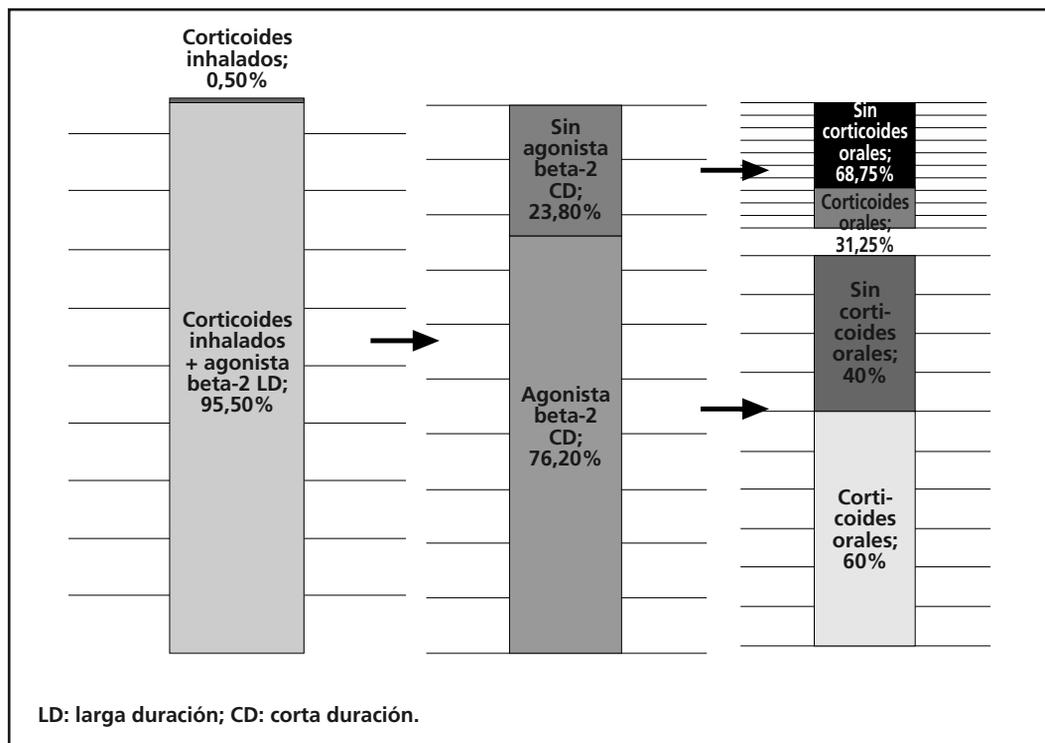


Figura 1. Tratamiento de base de los pacientes incluidos en el seguimiento.

Tabla 2. Cambios del tratamiento de base durante el tratamiento con Omalizumab

	Agonista beta-2 adrenérgico de corta duración	Corticoides orales	Montelukast	Anticolinérgicos orales	Corticoides nasales	Corticoides inhalados	Agonistas beta-2- adrenérgicos de larga duración
Aumento de dosis o inicio	2	1	2	0	3	0	1
Disminución de dosis o suspensión	9	5	2	4	2	2	1

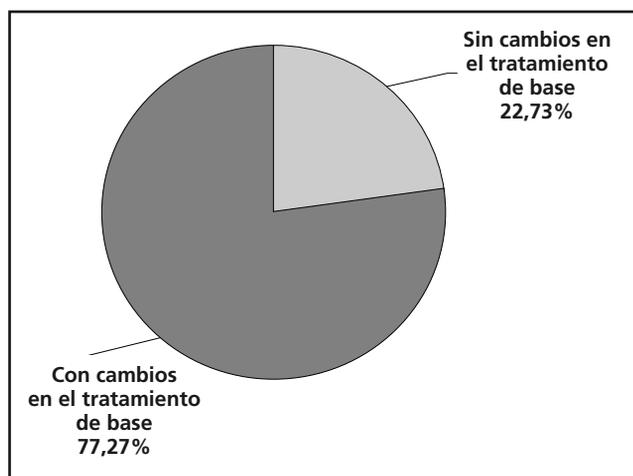


Figura 2. Porcentaje de pacientes con cambios en el tratamiento de base.

no encontraron diferencias estadísticamente significativas en la FEV₁ entre los dos grupos y sólo una pequeña diferencia en la PEF de la mañana. En nuestro grupo de pacientes sólo 2 pacientes suspendieron o redujeron dosis de corticoides inhalados y no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la FEV₁; sólo se observó una mejoría global en el 55% de los pacientes.

Hanaia et al¹¹ evaluaron la eficacia y seguridad de omalizumab en 820 pacientes con asma grave persistente no controlada con altas dosis de corticoides inhalados y beta-2-agonistas de larga duración. En este estudio se demostró una reducción del 25% en las exacerbaciones (incidencia, 0,66 vs 0,88; $p = 0,006$) y una mejora en la calidad de vida (AQLQ semana 48, 67,8 vs 61%, $p = 0,042$). La reducción en el número de exacerbaciones fue mayor en pacientes tratados con altas dosis de corticoides inhalados y beta-2-agonistas de larga duración exclusivamente (reducción del 34 %) que en pacientes que recibían también corticoides orales aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas. En nuestro estudio la reducción en el número de exacerbaciones fue mayor en el grupo de pacientes tratados con corticoides inhalados y beta-2 agonistas solos o asociados a montelukast (64% de los pacientes sin exacerbaciones que requieren corticoide sistémico). El 45% de estos pacientes llevaba asociado montelukast.

En otro estudio en el que se incluyeron a 419 pacientes¹², se comparó omalizumab con placebo observándose una reducción de los síntomas y exacerbaciones (30,3% vs 48,8%), hospitalizaciones (1,5% vs 6,3%) y necesidad de glucocorticoides. No se detectaron diferencias desde el punto de vista de seguridad en ambos grupos. En nuestro estudio tanto el número de pacientes que presentó exacerbaciones (100% vs 41%) como los que requirieron visitas a urgencias (100% vs 36%) disminuyeron, pero no se observaron cambios en la necesidad de corticoides inhalados como tratamiento de base.

Bousquet et al.¹³ observan que los pacientes no respondedores a omalizumab en la semana 16 y 32 (no respondedores persistentes) presentaban características demográficas similares al resto de pacientes, sin embargo, la media de los niveles IgE sérica total eran menores que el valor global (160,7 [33,2-595,5] vs 196,4 [30,7-692,0]). En nuestro estudio, el número de pacientes es insuficiente para encontrar esta relación, así, entre los pacientes que no mejoraron y suspendieron el tratamiento ($n = 3$) los valores fueron discordantes (uno tenía el valor IgE menor que la media y los otros dos superior). El FEV₁ fue superior en el grupo omalizumab a la semana 16 (68,4% vs 64,8%, $p = 0,024$) y 32 (68,1% vs 63,7%, $p = 0,007$). La mejoría en el FEV₁ fue de 0,11 L [0,01-0,2 L] ($p = 0,036$) a la semana 16 y 0,13 L [0,03-0,23] ($p = 0,011$) a la semana 32. En nuestro estudio el FEV₁ medio a las 16 semanas fue del 60% (intervalo, 39-71%), a las 32 semanas del 68% (intervalo, 29-102%) y al final del seguimiento fue del 62 % (intervalo, 21-116%) con una diferencia media entre el inicio y el final del seguimiento del 3% ($p > 0,05$); sólo en 4 pacientes el FEV₁ supera el 80% al final del seguimiento. El 12,7% de los pacientes presentaron efectos adversos: cefalea, artralgia, dolor en el lugar de inyección, malestar, mareo, espasmos musculares, mialgia, prurito, urticaria y dolor en extremidades. Nueve pacientes (3,3%) del grupo omalizumab suspendieron el tratamiento por reacciones adversas, dos de cuales presentaron reacciones adversas graves. En nuestro grupo de pacientes se suspendió el tratamiento por reacciones adversas graves en un paciente (4,5%) y 4 pacientes presentaron reacciones adversas al tratamiento con omalizumab (18%).

Asimismo, un nivel bajo de IgE se asoció a un menor beneficio en un estudio aunque en los 7 ensayos clínicos randomizados que se han realizado con omalizumab han observado la misma eficacia independientemente de los niveles séricos de IgE totales^{14,15}. Los datos de nuestro estudio concuerdan con los de los 7 ensayos randomizados realizados; la IgE media en los pacientes que no presentan exacerbaciones, visitas a urgencias e ingresos y con mejoría global fue de 346,1 UI/ml (si dentro de este grupo tenemos en cuenta sólo los que presentan una disminución del tratamiento de control, la IgE media observada fue de 385,25 UI/ml) y en los pacientes que presentan exacerbaciones de 148,6 UI/ml (en aquellos con exacerbaciones, visitas a urgencias y/o ingresos y sin mejoría global ni disminución del tratamiento control fue de 59,5 UI/ml).

En el estudio de Ayres JG et al.¹⁶ evaluaron la eficacia de omalizumab respecto a placebo en asma moderada a severa tratados con el mejor tratamiento de base (corticoide inhalado +/- agonista beta-2 de larga duración o corticoides sistémicos). El número de exacerbaciones y la dosis de corticoide oral en el grupo del omalizumab fueron menores que en el grupo paralelo. Los efectos secundarios fueron comparables entre los dos grupos. Los

datos concuerdan con los obtenidos por Busse et al.¹² y con los de nuestro estudio.

Milgrom et al.¹⁷ evaluaron la seguridad y el impacto sobre las exacerbaciones y la disminución del uso de corticoides en pacientes pediátricos tratados con omalizumab. Observaron una reducción media en el uso de corticoides (100% vs 66,7% -55% vs 39% pudieron suspenderlos). La incidencia de exacerbaciones fueron significativamente inferiores en el grupo del omalizumab (18,2% vs 38,5%) pero se detectaron pocos cambios en algunos de los scores de síntomas de asma matinales (PEFR, FEV₁, FVC). Los resultados de nuestro estudio, aunque no incluye a pacientes pediátricos, en cuanto a la evolución de FEV₁ durante el tratamiento, concuerdan con los de este estudio.

Otro estudio¹⁸ realizado en pacientes pediátricos (n = 627, edad = 6-12 años) con asma alérgica de moderada a severa persistente, a pesar de ser tratados con dosis medias o altas de corticoides inhalados, se comprobó una reducción significativa del número de exacerbaciones en el grupo tratado con omalizumab respecto del grupo tratado con placebo en las semanas 24 (31%) y 52 (43%). Además durante las últimas 28 semanas del estudio, se logró reducir la dosis de corticoides un 4% en el grupo tratado con omalizumab mientras que el grupo placebo hubo un incremento del 2%, aunque la diferencia no fue significativa. El perfil de seguridad fue similar en ambos grupos, no hubo diferencias en la incidencia de reacciones adversas. En la mayoría de los casos fueron de carácter leve a moderado en ambos grupos. Berger W et al.¹⁹ observaron un 6,7% (15 de 225) de los pacientes experimentaron alguna reacción adversa relacionada con el tratamiento con omalizumab durante el periodo de seguimiento (52 semanas). Uno de los efectos adversos fue grave (urticaria), siendo los más frecuentes infecciones del tracto respiratorio inferior, cefalea, faringitis e infección vírica. No se detectaron diferencias clínicamente significativas en la temperatura corporal, tensión sistólica/diastólica, frecuencia respiratoria ni datos analíticos, incluyendo el recuento plaquetar.

El comité OJTF constituido por la Academia y el Colegio americanos de asma alergia e inmunología, se ideó para revisar las reacciones anafilácticas a partir de los ensayos clínicos y los datos de farmacovigilancia, concluyendo que la anafilaxis aparecía en aproximadamente el 0,09% de los pacientes^{20,21}. La mayoría de las reacciones (61%) ocurrieron en las primeras 2 horas después de las tres primeras inyecciones y el 16% después de la primera media hora después de la inyección a partir de la cuarta o posterior. Recomiendan tomar una serie de precauciones dirigidas a incrementar la seguridad del paciente entre ellas establecer un periodo de observación del paciente después de la administración y adiestrar en el uso de autoinyectores de adrenalina. Ricardo A Tan et al.²² llevaron a cabo una revisión de todos los datos publicados sobre la seguridad del omalizumab siendo las reacciones adversas más comunes: nasofaringitis, infecciones del tracto respiratorio superior,

dolor de cabeza, sinusitis, gripe, dolor faringo-laríngeo y dolor de espalda. En nuestro estudio el 4,5% de los pacientes suspendieron el tratamiento por reacciones adversas en el grupo omalizumab. Un paciente presentó anorexia con pérdida de peso, parestesia, ataxia, tos, urticaria, atralgia y entumecimiento de la lengua. Dolor abdominal y dolor torácico fueron otros efectos no deseados encontrados en los pacientes tratados con el fármaco a estudio. En cuanto a los datos obtenidos sobre la incidencia de cáncer tras el análisis de estudios en fase I-III se observó que era mayor en el grupo tratado con omalizumab frente a placebo (0,5% vs 0,18%). Las neoplasias más en el grupo frecuentes fueron cáncer de piel (no melanoma), mama y próstata. No se pudo encontrar una relación causal entre omalizumab y neoplasia.

En estudios previos al Excels no se detectaron reacciones adversas a nivel cardíaco ni cerebrovascular, en cambio en este estudio²³ los datos sugieren incremento arritmias, isquemia, fallo cardíaco, cardiomiopatía, hipertensión, alteraciones cerebrovasculares, embolismo y tromboembolismo. Por todo ello la FDA publicó el 16 de junio de 2009 la alerta «*Early Communications about an ongoing safety review of omalizumab (marketed as Xolair)*»²³ donde comunican los datos del estudio Excels y en el 2011²⁴ la MHRA alerta el incremento de riesgo de eventos tromboembólicos asociados a omalizumab. Asimismo, algunas referencias recomiendan no utilizar omalizumab en el asma persistente grave debido a la incertidumbre que presenta en la eficacia y a los efectos secundarios que pueden llegar a ser graves²⁵. Cabe destacar, que en un análisis multivariantes observacional no se asoció omalizumab con un aumento del riesgo de eventos tromboembólicos (HR 1,11; IC 95% CI 0,70-1,76)²⁷.

Conclusiones

En conclusión la adición de omalizumab al tratamiento de base permitió en la mayoría de pacientes con asma grave alérgica no respondedores a terapia convencional, disminuir el número de exacerbaciones y las visitas a urgencias e ingresos, así como la suspensión o disminución en gran parte de los pacientes del tratamiento de base (mayoritariamente corticoides orales y betabloqueantes de corta duración); siendo en general bien tolerado. Sin embargo, sólo el 55% experimentaron una mejoría global según criterios clínicos y en ciertos parámetros, como la FEV₁, la mejoría fue muy modesta y no se detectó hasta la semana 22 (p estadísticamente no significativa). Es necesario realizar una correcta evaluación de la respuesta a las semanas 16 y 32 tras el inicio del tratamiento valorando su suspensión si la respuesta no es la esperada.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Thomsson N, Chaudhuri R, Spears M. Emerging therapies for severe asthma. *BMC Medicine*. 2011;102(9):3-7.
2. Pace E, Ferraro M, Bruno A, Chiappara G, Bousquet J, Gjomarkaj M. Clinical benefits of 7 years of treatment with omalizumab in severe uncontrolled asthmatics. *J Asthma*. 2011;48:387-92.
3. National Heart, Lung, and Blood Institute, National Institutes of Health. Expert Panel Report 3: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma. Washington, DC: US Department of Health and Human Services; 2007.
4. Pelaia G, Gallelli L, Renda T, Romeo P, Busceti MT, Grembiale RD et al. Update on optimal use of omalizumab in management of asthma. *J Asthma Allergy*. 2011;4:49-59.
5. Hania N, Alpan O, Hamilos D, Condemni J, Reyes-Rivera I, Zhu J et al. Omalizumab in severe allergic asthma inadequately controlled with standart therapy. A randomized trial. *Ann Intern Med*. 2011;154:573-82.
6. Ficha técnica Xolair®. Laboratorio, año. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000606/WC500057298.pdf. Consultado el 17/10/2011.
7. Volkmar M. Omalizumab: anti-IgE therapy in allergy. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2011;11:101-6.
8. Lowe P, Renard D. Omalizumab decreases IgE production in patients with allergic (IgE-mediated) asthma, PKPD analisis of a biomarker, total IgE. *MR j Clin Pharmacol*. 2001;72 (2):306-20.
9. Humbert M, Beasley R, Ayres J, Slavin R, Hébert J, Bousquet J et al. Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE. *Allergy*. 2005;60:309-16.
10. Rodrigo GJ, Neffen H, Castro-Rodriguez JA. Efficacy and safety of subcutaneous omalizumab vs placebo as add-on therapy to corticosteroids for children and adults with asthma. A systematic review. *Chest*. 2011;139(1):28-35.
11. Hania N, Alpan O, Hamilos D, Condemni J, Reyes-Rivera I, Zhu J et al. Omalizumab in severe allergic asthma inadequately controlled with standart therapy. *Ann Intern Med*. 2011;154:573-82.
12. Busse WW, Morgan WJ, Gergem Pj et al. Randomized trial of omalizumab (anti-IgE) for asthma in inner-city children. *N Engl J Med*. 2011;139(1):28-35.
13. Bousquet J, Siergiejko Zm, Świebicka E, Humbert M, Rabe K, Smith N et al. Persistency of response to omalizumab therapy in severe allergic (IgE-mediated) asthma. *Allergy*. 2011;66:671-8.
14. Bousquet J, Cabrera P, Berkman N, Buhl R, Holgate S, Wenzel S, et al. The effect of treatment with omalizumab, an anti-IgE antibody, on asthma exacerbations and emergency medical visits in patients with severe persistent asthma. *Allergy*. 2005;60:302-8.
15. Bousquet J, Rabe K, Humbert M, Chung KF, Berger W, Fox H et al. Predicting and evaluating response to omalizumab in patients with severe allergic asthma. *Respir Med*. 2007;101:1483-92.
16. Ayres JG, Higgins B, Chilvers ER, Ayre G, Blogg M, Fox H. Efficacy and tolerability of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in patients with poorly controlled (moderate-to-severe) allergic asthma. *Allergy*. 2004;59(7):701-8.
17. Milgrom H, Berger W, Nayak A, Gupta N, Pollard S, McAlary M et al. Treatment of childhood asthma with anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab). *Pediatrics*. 2001;108:E36.
18. Lainier B, Bridges T, Kulus M, Taylor AF, Berthane I, Vidaure CF. Omalizumab for the treatment of exacerbations in children with inadequately controlled allergic (IgE-mediated) asthma. *Allergy Clin Immunol*. 2009;124(6):1210-6.
19. Berger W, Gupta N, McAlary M, Fowler-Taylor A. Evaluation of long-term safety of the anti-IgE antibody, omalizumab, in children with allergic asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2003;93:182-8.
20. Cox L, Platts-Mills TAE, Finegold I, Schwartz LB, Simons FER, Wallace DV. American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/American College of Allergy, Asthma and Immunology Joint Task Force report on omalizumab-associated anaphylaxis. *J Allergy Asthma Immunol*. 2007;120:1313-7.
21. Cox L, Lieberman P, Wallace D, Simons FE, Finegold I, Platts-Mills T, Schwartz L. American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/American College of Allergy, Asthma and Immunology Omalizumab-Associated Anaphylaxis Joint Task Force follow-up report. *J Allergy Asthma Immunol*. 2011;128:210-2.
22. Tan RA, Corren J. Safety of omalizumab in asthma. *Exp Opin Drug Saf*. 2011;10(3):463-7.
23. Omalizumab: potential risk of arterial thrombotic events. Disponible en: <http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/DrugSafetyUpdate/CON108685>. Consultado el: 02/08/2012.
24. Early Communication about an Ongoing Safety Review of Omalizumab (marketed as Xolair). Disponible en: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders>. Consultado el: 02/08/2012.
25. Omalizumab: a second look in severe persistent asthma: new adverse effects. *Prescrire Int*. 2011;20(115):90-2.
26. Omalizumab 75 mg. Whatever the dosage, the drug should be avoided in severe persistent asthma. *Prescrire Int* 2011;20(121): 262.
27. European medicines Agency. Xolai powder and solvent for solution for injection: sumari of product characteristics;2012. http://www.ema.europa.eu/doc/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000606/WC50057298.pdf. (Consultado: 3 Jul 2013).

ORIGINALES

El visado en un hospital de tercer nivel

S. Martínez-Jiménez, A. Lluch-Colomer, T. Desongles-Corrales, D. Bernal-González, M. D. Santos-Rubio, E. R. Alfaro-Lara y M. Galván-Banqueri

Unidad de Gestión Clínica de Farmacia. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.

Resumen

Objetivo: Analizar el procedimiento de visado y su actividad en un hospital de tercer nivel.

Material y métodos: Estudio descriptivo del procedimiento de visado durante el período abril 2011-abril 2012. Se diseñó una base de datos y se definieron categorías relativas a las variables de estudio: pacientes y recetas. Para los pacientes atendidos en la Unidad de Visado se registraron las incidencias detectadas en base a una clasificación previamente establecida.

Resultados: Se incluyeron 6.738 pacientes (8.465 recetas visadas). Se visaron 170 medicamentos y productos de nutrición diferentes, siendo el mayoritario Tacrolimus. Se detectaron un total de 420 incidencias, siendo las más frecuentes la «Ausencia de documento clínico» (46,67 %) y los «Errores formales de cumplimentación» (28,57%).

Conclusiones: El presente trabajo ha permitido un conocimiento más pormenorizado de la actividad, los tipos de incidencias y la identificación de áreas de mejora.

Visa at a tertiary hospital

Abstract

Objective: To analyze the visa application process and his activity at a tertiary hospital.

Material and methods: Descriptive study of the drug s visa activity during the period April 2011-April 2012. We designed a database and defined categories on the study variables: patients and recipes. For patients admitted to the Visa Unit, issues detected were recorded based on a previously established classification.

Results: 6738 patients were included. They involved the visa of 8,465 recipes. The visa was applied to 170 drugs and nutrition products different, being the majority Tacrolimus. During this period, we detected a total of 420 incidents being the most frequent «No clinical document» (46.67%) and the «Formal completion errors» (28.57%).

Conclusions: This work has allowed a more detailed analysis of the activity, the types of incidents and the identification of areas for improvement.

PALABRAS CLAVE

Visado; Calidad; Accesibilidad; Off label

KEYWORDS

Visa; Quality; Accessibility; Off label

Farm Hosp. 2013;37(5):406-411

Farm Hosp. 2013;37(5):406-411

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: eralfarolara@gmail.com (Eva Rocío Alfaro Lara).

Introducción

En España, el visado de inspección es el acto a través del cual se autoriza con carácter excepcional, previo a su dispensación y para un paciente concreto, la utilización de medicamentos y productos farmacéuticos que requieren un control especial¹.

La primera referencia legislativa se encuentra en el Real Decreto 946/1978² el cual establecía el visado como una medida cautelar al objeto de evitar las desviaciones en la prescripción y dispensación de los medicamentos. Este Real Decreto se desarrolló a través de la Circular 6/1992, del INSALUD³. Posteriormente el Real Decreto 767/1993⁴ derogado en la actualidad por el Real Decreto 1345/2007⁵ incorporó nuevas condiciones de prescripción y dispensación, entre las que se encontraban las de carácter restringido, y que se corresponden con los medicamentos calificados como de uso hospitalario, diagnóstico hospitalario y especial control médico. Hoy día, estos aspectos están regulados por el Real Decreto 1091/2010⁶. Ya con el Real Decreto 1087/2003⁷ y con la Ley 16/2003⁸ se atribuye a la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios la función de fijación de las condiciones especiales de prescripción y dispensación en el Sistema Nacional de Salud, en particular, el establecimiento de visados previos a la dispensación. Finalmente, la Ley 29/2006⁹, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios, recoge en su articulado dos referencias a los visados o autorización de la prescripción previa a la dispensación de medicamentos¹⁰.

En la Comunidad Autónoma de Andalucía, el Visado quedó regulado por la Circular 8/94 (9-11) del 9 de noviembre, sobre la Gestión y Control del Visado de recetas del Sistema Nacional de Salud en el ámbito del Servicio Andaluz de Salud (SAS)¹¹, vigente en nuestros días. En su momento, esta Circular pretendió principalmente, transformar el visado en un instrumento de gestión en el control y uso racional de los medicamentos prescritos con cargo al SAS.

La Circular 8/94, atribuye la prestación de Visado de Medicamentos y Productos sanitarios a los servicios de Atención Ciudadana. Sin embargo, la responsabilidad sobre la gestión del Visado de medicamentos fue asignada a la Unidad de Gestión Clínica (UC) de Farmacia del Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla, en abril de 2011 tras la publicación de la Resolución 403/10 del SAS¹². Su incorporación ha significado una apuesta clara por su dimensión sanitaria, definiendo para ello un modelo de gestión que superara las debilidades de esta práctica y a su vez, incorporara criterios de calidad, eficiencia, transparencia y seguridad del paciente.

Los sucesos adversos ligados a la asistencia sanitaria suponen un problema importante de salud pública, por su frecuencia, por sus consecuencias potencialmente graves, su tendencia creciente, el impacto sanitario económico y social y su poder mediático. Los resultados del

estudio ENEAS¹³ (Estudio Nacional sobre los Efectos Adversos Ligados a la Hospitalización), han puesto de manifiesto que el 9,3% de los pacientes ingresados sufren un efecto adverso relacionado con la asistencia sanitaria de los cuales el 37,4% guarda relación con los medicamentos (un 42,8% se consideran evitables). Y en el ámbito de atención primaria, el estudio APEAS¹⁴ revela una prevalencia de sucesos adversos del 18,63%, destacando que el 48,2% de los casos los factores causales de los mismos estaban relacionados con la medicación. Por tanto, dada la gran implicación que tienen los errores de medicación en la aparición de eventos adversos es importante implementar medidas que permitan detectarlos a tiempo. En este contexto, junto con la continuidad asistencial, se enmarca el procedimiento del visado.

En Andalucía, la Estrategia para la Seguridad del Paciente¹⁵ tiene como objetivo general mejorar la calidad de la asistencia sanitaria proporcionando atención y cuidados seguros a los pacientes y disminuyendo la incidencia de daños accidentales atribuibles a los mismos. Para ello, dicha estrategia incorpora dos elementos claves, la transición del paciente como elemento pasivo a elemento activo que participa en su asistencia y el abordaje integral, definiendo el hilo conductor en la secuencia habitual de un proceso asistencial. Se configura, de este modo, como un conjunto de procesos agrupados en tres categorías: estratégicos, de soporte y operativos. Este documento ha sido actualizado recientemente¹⁶. Dado que la continuidad asistencial dentro de los procesos operativos constituye un objetivo primordial dentro de dicha Estrategia, el procedimiento del visado constituye un eslabón clave para detectar posibles errores de medicación así como una oportunidad para hacer un seguimiento de la historia farmacoterapéutica del paciente.

El objetivo de este trabajo es analizar la actividad de visado en su primer año, tras su adjudicación a la UC de Farmacia de un hospital de tercer nivel.

Material y métodos

Estudio descriptivo de la actividad desarrollada sobre el visado de medicamentos durante el período comprendido entre el 18 de abril de 2011 y el 18 de abril de 2012, coincidente con el primer año de responsabilidad de la UC de Farmacia sobre esta actividad.

Se seleccionaron los pacientes adultos atendidos en las Unidades de Visado procedentes de las áreas de consultas externas y de hospitalización del Hospital Universitario Virgen del Rocío en Sevilla.

Se diseñó una base de datos para el registro de los datos.

Las variables de estudio fueron: pacientes atendidos, recetas visadas e incidencias registradas, que se correlacionaron con otras variables independientes como la especialidad médica del prescriptor, el fármaco y el tipo de incidencia.

Por otra parte, para el desarrollo del trabajo se recogieron otros datos: número seguridad social del paciente, o, en su defecto, número hospitalario único de la seguridad social o número de la historia clínica, presentación o no de informe clínico, diagnóstico clínico, especialidad farmacéutica concreta del medicamento, registro o no de la información clínica, comentarios y fecha de atención.

La actual clasificación de los errores de medicación desarrollada por Otero et al¹⁷, ampliamente utilizada en otros estudios y también en nuestra Unidad, no se ajusta a las necesidades de registro de visado detectadas, por lo cual los autores del presente trabajo optaron por desarrollar una propia con el objetivo de gestionar la información de la manera más útil posible. La clasificación de las incidencias relativas a la práctica asistencial queda reflejada en la tabla 1.

Como soporte se utilizó tanto la historia clínica electrónica del hospital (Sistema de Información de Documentación Clínica (SIDCA)) como los informes en formato papel de las especialidades de Salud Mental (Informe para la prescripción de antipsicóticos atípicos), Nutrición (Informe justificativo de la indicación de tratamiento con nutrición enteral domiciliaria), Unidad del Dolor (Informe específico de la unidad) y Medicina Interna (Informe de visado de aportación reducida para

el tratamiento de la hipercolesterolemia familiar heterocigótica).

Los datos fueron tabulados y procesados mediante la aplicación OpenOffice®.

Resultados

Caracterización de la muestra

Se incluyeron un total de 6.738 pacientes, que implicaron el visado de 8.465 recetas. El número de pacientes y recetas por especialidades y las incidencias registradas se especifican en la tabla 2. Las especialidades médicas que más prescribieron fueron Nutrición y Salud Mental, implicando un 22,37% y 16,61% respectivamente del total de recetas visadas.

Se visaron para el período de estudio un total de 170 medicamentos y productos de nutrición diferentes. En la tabla 3 quedan reflejados los más frecuentes. Entre ellos, el medicamento con mayor número de prescripciones fue Tacrolimus implicando 465 pacientes (6,9% del total) y 615 recetas visadas (7,27% del total). Las especialidades que más prescriben este medicamentos son Nefrología con 291 pacientes (4,32% del total) y 407 recetas (4,81 % del total), seguida de Cirugía Hepatobiliar y Pan-

Tabla 1. Clasificación de las incidencias relativas a la práctica asistencial

Clasificación	Descripción
1. Ausencia de documento clínico	Refiere la falta de acreditación del proceso clínico del paciente
2. Errores formales de cumplimentación	Registra las incidencias relativas a los errores en la transcripción escrita de las prescripciones médicas, errores relativos a la identificación del paciente y recetas parcialmente cumplimentadas
3. Medicamento que no requiere visado y es derivado a la Unidad de Farmacia por su receta normal	Trata de la desinformación de algunos pacientes sobre las condiciones de dispensación de los medicamentos prescritos para su tratamiento
4. Medicamento que no requiere visado y es derivado a dispensación hospitalaria por ser de uso hospitalario	Tratan de los medicamentos incluidos en la Resolución S: C 0403/10 de 22 de diciembre de la Dirección gerencia del SAS (RS C 0403/10 por la que se incluyen determinados medicamentos para tratamientos extrahospitalarios en la dispensación de los servicios de farmacia hospitalaria, por requerir una particular vigilancia, supervisión y control)
5. Medicamento que no requiere visado y es derivado a dispensación hospitalaria por ser <i>Off label</i>	Define aquellas prescripciones en las que la indicación clínica es distinta a las recogidas en la ficha técnica y por tanto, no son susceptibles de Visado pero que la Comisión de Farmacia y Terapéutica del hospital ha evaluado su pertinencia y autoriza un uso fuera de indicación en base a la evidencia científica
6. Medicamento que no se visa por falta de indicación	Define aquellas prescripciones en las que la indicación clínica es distinta a las recogidas en la ficha técnica y por tanto, no son susceptibles de Visado pero que carecen de evidencias científicas como para que la Comisión de Farmacia autorice un uso fuera de indicación
7. Errores en el procedimiento en Farmacia	Define errores o circunstancias en las que no se cumple estrictamente el procedimiento de Visado y que son imputables a la Unidad de Farmacia
8. No incidencias	Indica la ausencia de incidencias

Tabla 2. Datos de Visado desglosado por Especialidades en el Hospital Universitario Virgen del Rocío

Especialidades	N.º Pacientes (%)	N.º Recetas (%)	N.º Incidencias (%)
Alergología	272 (4,04)	345 (4,08)	6 (1,43)
Angiología y cía. vascular	20 (0,30)	21 (0,25)	2 (0,48)
C. hepatobiliar y pancreática	259 (3,84)	297 (3,51)	23 (5,48)
Cardiología	354 (5,25)	361 (4,26)	26 (6,19)
C. endocrinología	3 (0,04)	3 (0,04)	---
C. laparoscópica	2 (0,03)	2 (0,02)	---
Cia. general y digestiva	7 (0,10)	29 (0,34)	---
C. cardíaca, plástica y de tórax	6 (0,09)	7 (0,08)	---
Colagenosis e hipertensión pulmonar	35 (0,52)	38 (0,45)	2 (0,48)
Dermatología	343 (5,09)	979 (11,57)	43 (10,24)
Digestivo	126 (1,87)	145 (1,71)	13 (3,10)
Endocrinología	189 (2,80)	242 (2,86)	20 (4,76)
E. infecciosas	3 (0,04)	9 (0,11)	1 (0,24)
Ginecología	2 (0,03)	2 (0,02)	---
Hematología	204 (3,03)	242 (2,86)	13 (3,10)
Hemodinámica	115 (1,71)	111 (1,31)	6 (1,43)
Medicina interna	127 (1,88)	142 (1,68)	7 (1,67)
Nefrología	823 (12,21)	995 (11,75)	36 (8,57)
Neumología	19 (0,28)	26 (0,31)	6 (1,43)
Neurología	392 (5,82)	397 (4,69)	27 (6,43)
Nutrición	1603 (23,79)	1894 (22,37)	68 (16,19)
Oftalmología	3 (0,04)	3 (0,04)	---
Oncología	137 (2,03)	164 (1,94)	3 (0,71)
Orl	88 (1,31)	85 (1,00)	5 (1,19)
Reproducción	1 (0,01)	1 (0,01)	1 (0,24)
Reumatología	88 (1,31)	89 (1,05)	2 (0,48)
Salud mental	1127 (16,7)	1406 (16,61)	76 (18,10)
Traumatología	30 (0,45)	30 (0,35)	1 (0,24)
U. de rodilla	7 (0,10)	7 (0,08)	---
U. trasplante cardíaco	3 (0,04)	3 (0,04)	---
U.C.I. coronaria	4 (0,06)	4 (0,05)	---
U.C.I. cuidados intermedios	144 (2,14)	144 (1,70)	---
U.C.I. polivalentes	7 (0,10)	7 (0,08)	1 (0,24)
Unidad de agudos	1 (0,01)	1 (0,01)	---
Unidad de ictus	1 (0,01)	2 (0,02)	---
Unidad del dolor	44 (0,65)	53 (0,63)	2 (0,48)
Urgencias	42 (0,62)	42 (0,50)	1 (0,24)
Urología	106 (1,61)	136 (1,61)	26 (6,19)

creática, con 125 pacientes (1,86 % del total) y 153 recetas (1,81 % del total).

La mediana mensual de actividad para el período de estudio es de 518 pacientes (percentil 5 de 240 y percentil 95 de 693) y 651 recetas (percentil 5 de 651 y percentil 95 de 891).

Incidencias detectadas

Se detectaron un total de 420 incidencias que representan, frente al total de pacientes atendidos, un 6,23 %. En la tabla 4 se detalla la relación de incidencias registradas en base a la clasificación previamente establecida.

De las especialidades que han presentado incidencias destaca Salud Mental, con 76 (18,05%); seguida de

Nutrición, con 68 (16,19 %) y Dermatología, con 43 (10,24%). Estos datos quedan reflejados en la tabla 2.

En cuanto al perfil de incidencias por especialidades la distribución de las mismas en las distintas categorías de clasificación es relativamente homogénea. Cabe destacar, por su mayor frecuencia, la «Ausencia de documento clínico» en Salud Mental, Nutrición y Urología, y los «Errores formales de cumplimentación» en Nefrología.

Discusión

El visado sigue siendo una actividad obligatoria para la dispensación de determinados medicamentos en las oficinas de farmacia en el ámbito de sistema sanitario público. Hasta donde conocen los autores, este es el primer estudio del visado a nivel hospitalario realizado en España. Esta

Tabla 3. Relación de medicamentos con mayor volumen de recetas visadas en el Hospital Universitario Virgen del Rocío

Principio activo	N.º Pacientes	N.º Recetas	% Pacientes	% Recetas
Tacrolimus	465	615	6,90	7,27
Ciclosporina	254	518	3,77	6,12
Clopidogrel	516	501	7,66	5,92
Risperidona	316	353	4,69	4,17
Quetiapina	336	358	4,99	4,23
Isotretinoína	136	350	2,02	4,13
Suplemento N. enteral	270	312	4,01	3,69
Acitretina	74	259	1,10	3,06
Micofenolato de mofetilo	178	192	2,64	2,27
Olanzapina	225	243	3,34	2,87
Omalizumab	133	207	1,97	2,45
Clozapina	69	234	1,02	2,76
Calcitriol	213	221	3,16	2,61
Resto	3.553	4.102	52,73	48,46
Total	6.738	8.465	100,00	100,00

Tabla 4. Relación de Incidencias detectadas de Seguridad y Accesibilidad en el ámbito del Visado en el Hospital Universitario Virgen del Rocío

Tipo	N.º incidencias	% incidencias	% Pacientes atendidos
1. Ausencia de documento clínico	196	46,67	2,91
2. Errores formales de cumplimentación	120	28,57	1,78
3. Medicamento que no requiere visado y es derivado a la Unidad de Farmacia por su receta normal	6	1,43	0,09
4. Medicamento que no requiere visado y es derivado a dispensación hospitalaria por ser de uso hospitalario	13	3,10	0,19
5. Medicamento que no requiere visado y es derivado a dispensación hospitalaria por ser <i>Off label</i>	27	6,43	0,4
6. Medicamento que no se visa por falta de indicación	35	8,33	0,52
7. Errores en el procedimiento en Farmacia	23	5,48	0,34
Total Incidencias	420	100,00	6,23
Total pacientes atendidos	6.738		100,00

actividad ha recibido numerosas críticas por la gran carga burocrática que requiere y el tiempo que implica para los distintos profesionales y para los pacientes^{18,19}.

Los resultados obtenidos muestran una clara apuesta por la dimensión sanitaria del visado en nuestro hospital desde la UC de Farmacia, aportando valor, al dotar a esta prestación de más calidad, transparencia y eficiencia.

Así, muestra como la mayoría de las prescripciones médicas se ajustan a su marco normativo, aunque se detectaron algunas incidencias, que fueron solventadas por los profesionales de la unidad evitándose así errores que hubieran afectado tanto la seguridad como la accesibilidad de estos pacientes a sus tratamientos.

En este marco, se identifican dos claras áreas de mejora. Por un lado, la documentación adecuada de los registros así como las transcripciones escritas. Para ello, es necesario avanzar en la utilización universal de la historia digital única y la prescripción electrónica. Por otro lado, la mejora de la comunicación y coordinación entre los profesionales, especialmente entre los clínicos y los responsables del visado. La adscripción del visado a los servicios de farmacia hospitalaria puede ayudar en este sentido ya que el farmacéutico puede jugar un papel en la oferta de alternativas de tratamiento al clínico cuando la primera elección de este no tenga respuesta en el marco del visado. Por ejemplo, la sugerencia de medica-

mentos alternativos o la consideración de la vía *Off label*, la cual está permitiendo la continuidad y accesibilidad a estos tratamientos por parte de los pacientes de forma sostenible y segura.

Es importante señalar que tanto tacrolimus, como ciclosporina e isotretinoína, siendo los más frecuentes, se encuentran incluidos en la lista de medicamentos de alto riesgo del Institute for Safe Medication Practices (ISMP) para pacientes ambulatorios; constituyendo por tanto un área de elevado interés para implementar medidas que permitan mejorar la seguridad del paciente²⁰.

El presente trabajo no está exento de limitaciones, en primer lugar su diseño unicéntrico conlleva sesgos a la hora de extrapolar la información. A su vez, dado el poco tiempo que lleva instaurada esta actividad en la UC de Farmacia, los resultados son para un corto período de tiempo y, al no existir resultados de trabajos similares en otros hospitales, no se dispone de datos de referencia. Serían necesarios más estudios que permitieran una evaluación más exhaustiva de los resultados y ayudaran a identificar áreas de mejora.

No obstante, con este nuevo modelo se está aportando valor tanto a la organización como a la seguridad de los pacientes, contribuyendo directamente a la calidad asistencial y a la transparencia relativa al procedimiento del visado. Al mismo tiempo, el registro de los datos ha permitido un conocimiento más pormenorizado de la actividad realizada, junto al conocimiento de las incidencias de forma más específica.

Finalmente, la Unidad del Visado de nuestro centro está actuando, además, como una herramienta que facilita la toma de decisiones a la Dirección de la UC de Farmacia, no sólo en el conocimiento de la actividad, sino también en el asesoramiento de las decisiones clínicas de forma coordinada e interdisciplinaria.

Bibliografía

1. López Alemany JM. Los Visados de la Inspección, un instrumento criticado por los pacientes, médicos e industria. *Rev Español Econ Salud*. 2006;5:276-85.
2. Real Decreto 946/1978, de 14 de abril, que estableció medidas cautelares para evitar desviaciones en la comercialización, distribución, prescripción y dispensación de medicamentos dirigidas a laboratorios, médicos y oficinas de farmacia.
3. Circular 6/1992, del INSALUD, la cual establecía el procedimiento para el Visado de Inspección de las recetas médicas del Sistema Nacional de Salud.
4. Real Decreto 767/1993, de 21 de mayo, por el que se regula la evaluación, autorización, registro y condiciones de dispensación de especialidades farmacéuticas de uso humano fabricados industrialmente.
5. Real Decreto 1345/2007, de 11 de octubre, por el que se regula el procedimiento de autorización, registro y condiciones de dispensación de los medicamentos de uso humano fabricados industrialmente.
6. Real Decreto 1091/2010, de 3 de septiembre, que modifica el Real Decreto 1345/2007, de 11 de octubre, por el que se regula el procedimiento de autorización, registro y condiciones de dispensación de los medicamentos de uso humano fabricados industrialmente.
7. Real Decreto 1087/2003, de 29 de agosto, por el que se establece la estructura orgánica del Ministerio de Sanidad y Consumo.
8. Ley 16/2003, de 28 de Mayo, de Cohesión y Calidad del Sistema Nacional de Salud.
9. Ley 29/2006, de 26 de Julio, de garantía y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios.
10. Vicente de Andrés N, Portela Díez M, Casas Paulet MA. El visado de inspección: recopilación legislativa, situación actual en España, diferencias entre CC.AA., polémica vinculada al uso de visados y controversia en cuanto a su finalidad. *Economía de la Salud*. 9: 12-21.
11. Circular 8/94 (9-11) de 9 de noviembre, sobre la Gestión y Control del Visado de recetas del Sistema Nacional de Salud en el ámbito del Servicio Andaluz de Salud (SAS).
12. Resolución 403/10 del SAS por la que se incluyen determinados medicamentos para tratamientos extrahospitalarios, en la dispensación de los Servicios de Farmacia hospitalaria, por requerir una particular vigilancia, supervisión y control.
13. Estudio ENEAS: Estudio Nacional sobre los efectos adversos ligados a la hospitalización. Ministerio de Sanidad y Consumo; 2005.
14. Estudio APEAS: estudio sobre la seguridad de los pacientes en Atención Primaria de Salud. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2008.
15. Estrategia para la Seguridad del Paciente. Consejería de Salud 2006. Sistema Sanitario Público de Andalucía.
16. Estrategia para la Seguridad del Paciente-Consejería de Salud 2011-2014. Sistema Sanitario Público de Andalucía.
17. Otero López MJ, Castaño Rodríguez B, Pérez Encinas M, Codina Janéc C, Tamés Alonso MJ, Sánchez Muñoz T. Actualización de la clasificación de errores de medicación del grupo Ruiz-Jarabo 2000. *Farm Hosp*. 2008;32:38-52.
18. Grupo de trabajo de la SEMFyC-SEMERGEN 1996. Actividad burocrática en la consulta del médico de atención primaria. Propuestas para la desburocratización. *Aten Primaria*. 1998;21:489-98.
19. Casado Pérez PL, Pastor Sánchez R, Santo González A. Consideraciones al actual modelo de receta médica en España. *SEMERGEN*. 2006;32:365-6.
20. ISMP List of High-Alert Medications in Community/Ambulatory Healthcare. (acceso 05/09/2012) Disponible en: www.ismp.org

ORIGINALES

Revisión de la administración por sonda nasogástrica o gastrostomía de fármacos para patologías víricas: VIH, VHB y VHC

José Javier Arenas Villafranca¹, Miriam Nieto Guindo², Rocío Romero Domínguez¹, Begoña Tortajada Goitia² y Vicente Faus Felipe³

¹Residente Farmacia Hospitalaria. Área de Farmacia y Nutrición. Hospital Costa del Sol. Marbella. Málaga. ²Farmacéutica especialista. Área de Farmacia y Nutrición. Hospital Costa del Sol. Marbella. Málaga. ³Farmacéutico especialista. Jefe de Área de Farmacia y Nutrición. Hospital Costa del Sol. Marbella. Málaga.

Resumen

Introducción: Las características demográficas de los pacientes infectados por VIH han cambiado en los últimos años y las co-infecciones por virus de la hepatitis B y C son muy comunes en estos pacientes. Debido al aumento de supervivencia, a menudo estos pacientes presentan patologías o tienen que ser sometidos a intervenciones quirúrgicas que imposibilitan o dificultan la ingesta siendo necesaria la utilización de la vía enteral para la administración de fármacos. De entre los factores que influyen en el fracaso terapéutico destacan falta de adherencia, la falta de concentraciones adecuadas en sangre por malabsorción o interacciones y los errores de dosificación. Por ello se pretende elaborar una guía con recomendaciones de administración por vía enteral de los medicamentos antivirales.

Material y métodos: Se revisaron las fichas técnicas de los medicamentos utilizados en VIH, VHB o VHC. Se llevó a cabo una búsqueda en las bases de datos Pubmed® y Micromedex®, se contactó con los fabricantes y se revisó otra literatura al respecto.

Resultados: Los resultados se detallan en la Tabla 1.

Discusión: A veces, la mera suspensión del comprimido triturado en agua no basta y esta práctica hace que muchos fármacos vean alterada su biodisponibilidad con la consiguiente modificación del efecto terapéutico. Actualmente no existe suficiente evidencia que apoye las prácticas de triturado y suspensión de los fármacos expuestos en este estudio, y consideramos que deberían llevarse a cabo más estudios para determinar la biodisponibilidad de formulaciones diferentes a las convencionales, especialmente de los medicamentos de reciente comercialización.

PALABRAS CLAVE

Tratamiento antirretroviral; tratamiento antiviral; hepatitis B; hepatitis c; sonda nasogástrica; gastrostomía; VIH; problemas de deglución

Review of enteral drugs administration for viral diseases: HIV, HBV and HCV

Abstract

Introduction: Patients infected with HIV demographic have changed in recent years and sometimes, co-infections with hepatitis virus B and C are common. Due to their longer survival, these patients often present diseases or undergo surgical procedures that preclude the intake of drugs, requiring the use of the enteral administration. This practice, however, may fail due to the lack of adherence, unsuitable drug blood concentrations caused by malabsorption or interactions, and dosage errors. We aim to develop management guidelines for antiviral drugs enteral administration.

Material and methods: We reviewed the technical specifications of drugs used in HIV, HBV or HCV. A search was conducted in Pubmed® database and Micromedex®, manufacturers were contacted for further information and other related literature was reviewed.

Results: The results are shown in table 1.

Discussion: Although in pharmaceutical practice crushing tablets is common, sometimes suspension of crushed drugs in water is not completely appropriate for enteral administration, because this practice may alter the bioavailability of drugs, which may modify the therapeutic effect. There is currently not enough evidence that supports the practice of crushed and suspension of drugs exposed in this study. Therefore, the bioavailability of different formulations should be studied more carefully, especially of recent marketing drugs.

KEYWORDS

Antiretroviral treatment; antiviral therapy; hepatitis B; hepatitis C; nasogastric gastrostomy tube; HIV; swallowing problems.

Farm Hosp. 2013;37(5):412-418

Farm Hosp. 2013;37(5):412-418

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jjavier.arenas@gmail.com (José Javier Arenas Villafranca).

Introducción

Las características demográficas de los pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) han cambiado en los últimos años. La situación clínica ha mejorado de forma importante debido a los tratamientos con antirretrovirales (TAR), observándose en los últimos años una tendencia hacia la mejoría clínica y un aumento en la esperanza de vida. Según una encuesta realizada por el Plan Nacional sobre el SIDA en España¹; en el 2011, la media de edad de los pacientes encuestados fue de 43,8±9,5 años, superior en hombres. Se observa un aumento significativo de la población de mayor edad, representando los menores de 25 años el 3% del total, y los mayores 50 el 24%. Además, a lo largo de este periodo, se ha producido un incremento muy grande y significativo de la proporción de enfermos que lleva más de 15 años diagnosticado de VIH, del 2% en 2000 al 33% en 2011. Por otro lado, las infecciones crónicas por el virus de la hepatitis B (VHB) y, sobre todo, por el virus de la hepatitis C (VHC) son muy comunes en los pacientes infectados por VIH, al compartir vías de transmisión. En áreas del sudoeste de Europa, la prevalencia de coinfección por VHC alcanza el 66%².

Entre los factores que influyen en el fracaso terapéutico, la primera causa relacionada con el paciente es falta de adherencia, relacionada con mala respuesta virológica, peor reconstitución inmune, y mayor riesgo de mortalidad³. Entre los factores que dependen del fármaco se consideran en este orden: La potencia del régimen terapéutico, la falta de concentraciones adecuadas en sangre por malabsorción o interacciones medicamentosas, y los errores de dosificación.

Como consecuencia del aumento de supervivencia, a menudo estos pacientes presentan patologías o tienen que ser sometidos a intervenciones quirúrgicas que imposibilitan o dificultan la ingesta.

Ante este tipo de situaciones, existen distintas alternativas para alimentarse, así como para administrar la medicación. Sin embargo, la falta de especialidades farmacéuticas intravenosas comercializadas de antivirales obliga en la mayoría de los casos a buscar vías alternativas como la enteral. En tal caso, es necesario tener en consideración distintos aspectos para garantizar tanto la eficacia como la seguridad del tratamiento: Tipo de vía enteral, la forma farmacéutica, interacciones con la nutrición enteral y obstrucción de la sonda.

La forma preferente de administrar un medicamento vía enteral es una forma líquida por su rápida absorción y el menor el riesgo de obstrucción. Pero no todos los fármacos están disponibles en forma líquida y es frecuente recurrir a la trituración de las formas sólidas. La mayoría de las publicaciones referentes a la administración de medicamentos por vía enteral establecen una serie de recomendaciones generales acerca de las formas farmacéuticas que deben y no deben utilizarse, además de tener en

cuenta las peculiaridades sobre la absorción de estos fármacos a nivel gástrico o, en caso de sondas transpilóricas o yeyunostomías de alimentación, a nivel intestinal (influenciada por pH del medio, osmolaridad...). Cuando se trituran los comprimidos o se dispersa el contenido de las capsulas de gelatina, generalmente, obtenemos soluciones hipotónicas que son mejor toleradas.

En este artículo se pretende analizar todos estos factores, revisando la literatura disponible sobre formas de dosificación, de los medicamentos antivirales disponibles en España; y elaborar una guía con recomendaciones de administración de los medicamentos utilizados en el tratamiento VIH, VHC y VHB.

Material y métodos

Se revisaron las fichas técnicas de todos los medicamentos de administración oral utilizados en el tratamiento de VIH, VHB o VHC. Se buscó cualquier información indicativa de que el fármaco era susceptible de ser triturado y/o mezclado con líquidos o alimentos; en el caso de cápsulas duras se revisó si el contenido podía ser extraído e igualmente mezclado con líquidos o alimentos. En aquellos casos en los que no fue posible encontrar información se llevó a cabo una búsqueda en la base de datos Pubmed®⁴ con los siguientes criterios: nombre comercial del fármaco o principio activo (en cada caso) y los términos de búsqueda «swallowing», «gastrostomy tube» y «gastroduodenal tube». En aquellos fármacos que no se encontró información alguna se completó una búsqueda en la base de datos Micromedex®⁵ o se contactó con los laboratorios fabricantes por si existía alguna forma de administración alternativa de su producto. Finalmente se revisó una guía de administración de medicamentos para portadores de sonda publicada por la Sociedad Española de Nutrición Parenteral y Enteral (SENPE)⁶, donde se recoge para cada medicamento la forma farmacéutica más adecuada para ello basándose en las propiedades fisicoquímicas y galénica (pH, el pKa, la solubilidad, la estabilidad, la osmolaridad) de los diferentes principios activos y especialidades farmacéuticas.

Resultados

Los resultados de búsqueda se detallan en la tabla 1.

Discusión

El manejo de las pautas de administración de medicamentos en pacientes crónicos, tanto a nivel hospitalario como ambulatorio, se complica cuando dichos pacientes son portadores de una sonda u ostomía de alimentación. La escasez de formulaciones líquidas hace que sea necesario buscar vías y modos alternativos para la administración de algunos fármacos difíciles de sustituir al no disponerse de equivalentes terapéuticos. Sin embargo, estas

Tabla 1 (cont.).

Medicamento	Disponibilidad de forma farmacéutica en solución o suspensión	Cápsula o comprimido puede ser pulverizado y dispersado	Recomendaciones	Administración por Sonda Nasogástrica (SNG) o Gastrostomía	Administración por Sonda transilírica o Yeyunostomía
Combinaciones de fármacos utilizados exclusivamente en terapia anti-VIH					
Abacavir/Lamivudina ³⁰	No	No información	Disponible cada principio activo por separado en solución	Administración por Sonda Nasogástrica (SNG) o Gastrostomía	Administración por Sonda transilírica o Yeyunostomía
Abacavir/Lamivudina/Zidovudina ³¹	No	No información	Disponible cada principio activo por separado en solución	Administración por Sonda Nasogástrica (SNG) o Gastrostomía	Administración por Sonda transilírica o Yeyunostomía
Lopinavir/Ritonavir ³²	80/20 mg/ml solución	No se recomienda	Disponible cada principio activo por separado en solución	Administración por Sonda Nasogástrica (SNG) o Gastrostomía	Administración por Sonda transilírica o Yeyunostomía
Zidovudina/Lamivudina ³³	No	Sí	Disponible cada principio activo por separado en solución	Administración por Sonda Nasogástrica (SNG) o Gastrostomía	Administración por Sonda transilírica o Yeyunostomía
Tenofovir/Emtricitabina ³⁴	No	Sí	El principio activo es sensible a la humedad y debe ser consumido inmediatamente después de mezclar	Administración por Sonda Nasogástrica (SNG) o Gastrostomía	Administración por Sonda transilírica o Yeyunostomía
Tenofovir/Emtricitabina/Efavirenz ³⁵	No	No se recomienda	Es posible administrar cada principio activo por separado	Administración por Sonda Nasogástrica (SNG) o Gastrostomía	Administración por Sonda transilírica o Yeyunostomía
Tenofovir/Emtricitabina/Rilpivirina ³⁶	No	No se recomienda	Es posible administrar cada principio activo por separado	Administración por Sonda Nasogástrica (SNG) o Gastrostomía	Administración por Sonda transilírica o Yeyunostomía
Fármacos utilizados en terapia anti-VIH y anti-VHC					
Lamivudina ³⁷	10 mg/ml y 5 mg/ml solución	Sí	Disponible cada principio activo por separado en solución	Administración por Sonda Nasogástrica (SNG) o Gastrostomía	Administración por Sonda transilírica o Yeyunostomía
Tenofovir ³⁸	No	Sí	El principio activo es sensible a la humedad y debe ser consumido inmediatamente después de mezclar	Administración por Sonda Nasogástrica (SNG) o Gastrostomía	Administración por Sonda transilírica o Yeyunostomía
Fármacos utilizados en terapia anti-VHB					
Adefovir ³⁹	No	No información	Disponible cada principio activo por separado en solución	Administración por Sonda Nasogástrica (SNG) o Gastrostomía	Administración por Sonda transilírica o Yeyunostomía
Entecavir ⁴⁰	0,05 mg/ml solución. (No comercializado en España)	No información	Disponible cada principio activo por separado en solución	Administración por Sonda Nasogástrica (SNG) o Gastrostomía	Administración por Sonda transilírica o Yeyunostomía
Telbivudina ⁴¹	20 mg/ml solución. (No comercializado en España)	No se recomienda	Disponible cada principio activo por separado en solución	Administración por Sonda Nasogástrica (SNG) o Gastrostomía	Administración por Sonda transilírica o Yeyunostomía
Fármacos utilizados en terapia anti-VHC					
Boceprevir ⁴²	No	No se recomienda	Disponible cada principio activo por separado en solución	Administración por Sonda Nasogástrica (SNG) o Gastrostomía	Administración por Sonda transilírica o Yeyunostomía
Telaprevir ⁴³	No	No se recomienda	Disponible cada principio activo por separado en solución	Administración por Sonda Nasogástrica (SNG) o Gastrostomía	Administración por Sonda transilírica o Yeyunostomía
Ribavirina ⁴⁴	40 mg/ml solución	No se recomienda	Disponible cada principio activo por separado en solución	Administración por Sonda Nasogástrica (SNG) o Gastrostomía	Administración por Sonda transilírica o Yeyunostomía

formas de administración alternativas no suelen estar recogidas en bases de datos concretas y es necesario realizar una búsqueda, a veces ardua, para poder dar solución a este problema relacionado con la medicación. Existe una publicación sobre la administración por sonda u ostomía de fármacos antirretrovirales en Estados Unidos⁴⁵. Esta guía presenta el inconveniente de que muchas presentaciones no están comercializadas en España por lo que se valoró la realización de una guía propia que se adaptara al territorio nacional e incluyera, además, los antivirales para VHB y VHC ya que con frecuencia estas infecciones están también presentes en los pacientes VIH⁴⁶⁻⁴⁷ o podrían presentar el mismo problema aun estando mono-infectados por el virus de la hepatitis.

En poblaciones como de pacientes con VIH, VHC o VHB, con cada vez mayor esperanza de vida, están empezando a aparecer casos de portadores de sonda u ostomías de alimentación que precisan de una adaptación de la medicación a la vía de administración. Esto complica aún más la ya difícil tarea de llevar a cabo un tratamiento antiviral seguro y eficaz, sobretudo en el entorno hospitalario donde se ha visto que durante el ingreso hospitalario los pacientes VIH están sujetos a sufrir un 25% más de errores de medicación que aquellos pacientes no VIH⁴⁸.

A veces la mera suspensión del comprimido triturado en agua no basta. Esta práctica nos lleva a que muchos fármacos vean alterada su biodisponibilidad con la consiguiente posible modificación del efecto terapéutico⁴⁹. En un estudio llevado en dos hospitales madrileños sobre las prácticas de administración de fármacos por sonda y ostomías en pacientes hospitalizados se observó que existía un conocimiento deficiente de dichas prácticas en la plantilla de enfermería⁵⁰.

Tal y como se muestra en la tabla 1, en algunos regímenes debería modificarse la formulación o tener en cuenta una serie de recomendaciones de administración que aseguren la eficacia del tratamiento administrado al paciente. Todo esto sin tener en cuenta la adherencia al tratamiento que podría verse beneficiada de formulaciones líquidas para que el paciente no tuviera que triturar y suspender comprimidos diariamente.

En la revisión de la literatura y la búsqueda en bases de datos de medicamentos se objetivó una mayor información de los medicamentos antirretrovirales que de aquellos utilizados para el tratamiento VHC o VHB. De los antirretrovirales, sólo de tres de ellos, atazanavir, maraviroc y saquinavir, no se obtuvo información por lo que se consideró que no debían ser triturados, dispersados y administrados a través de sonda u ostomía de alimentación.

Actualmente no existe suficiente evidencia que apoye las prácticas de triturado y suspensión de los fármacos expuestos en este estudio, y consideramos que deberían llevarse a cabo más estudios para determinar la biodisponibilidad de formulaciones diferentes a las convencionales, especialmente de los medicamentos de reciente comercialización.

Bibliografía

- Encuesta Hospitalaria de pacientes con VIH/sida. Resultados 2011. Análisis de la evolución 2000-2011. Plan Nacional sobre el SIDA. Madrid, Abril 2012. Disponible en <http://www.msc.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/vigilancia/InformeEncuestaHospitalaria2011.pdf>
- Macías J, Melguizo I, Fernández-Rivera FJ, et al. Mortality due to liver failure and impact on survival of hepatitis virus infections in HIV-infected patients on potent antiretroviral therapy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2002;2:1775-81.
- Documento de consenso de Gesida/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. (Actualización enero 2013). Panel de expertos de Gesida y Plan Nacional sobre el Sida. Disponible en: <http://www.gesida-seimc.org/pcientifica/fuentes/DcyRc/gesidadcyr2013-TAR-adulto.pdf>
- PubMed Help [Internet]. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US); 2005-. PubMed Help. [Updated 2013 Mar 1]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK3827/>
- Micromedex® Healthcare Series [Internet database]. Greenwood Village, Colo: Thomson Reuters (Healthcare) Inc. Updated periodically.
- Tabla IV: Para cada principio activo y vía de administración (SNG o SE) recoge la forma farmacéutica aconsejada y el modo de preparación, así como algunas observaciones de interés. *Nutr Hosp*. 2006;21(Supl. 4):139-97.
- Taegtmeyer AB, Müller V, Kovari H, Kullak-Ublick GA, Corti N. Effect of continuous venovenous hemodiafiltration on darunavir and raltegravir exposure after administration via a gastroduodenal tube. *AIDS*. 2011;25:1339-41.
- Scholten, et al. Administration of darunavir tablets in patients with difficulties in swallowing – two case reports. *Journal of the International AIDS Society*. 2010;13(Supl. 4):P114.
- Chiappetta DA, Carcaboso AM, Bregni C, Rubio M, Bramuglia G, Sosnik A. Indinavir-loaded pH-sensitive microparticles for taste masking: toward extemporaneous pediatric anti-HIV/AIDS liquid formulations with improved patient compliance. *AAPS PharmSciTech*. 2009;10(1):1-6.
- Sandkovsky U, Swindells S, Moore R, Acosta EP, Fletcher CV. Acceptable plasma concentrations of raltegravir and efavirenz when administered by gastrostomy tube in a patient with advanced multidrug-resistant human immunodeficiency virus infection. *Pharmacotherapy*. 2012 Feb;32(2):142-7.
- Abacavir. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000338/WC500043448.pdf
- Atazanavir. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=abrirFichaEMEA&especialidad=REYATAZ+50+mg%2F1%2C5+g+POLVO+ORAL&estado=3>
- Darunavir. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000707/WC500041756.pdf
- Didanosina. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=59904&formato=pdf&formulario=FICHAS&file=ficha.pdf>
- Efavirenz. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000249/WC500058311.pdf
- Emtricitabina. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000533/WC500055586.pdf
- Estavudina. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000110/WC500049165.pdf
- Etravirina. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000900/WC500034180.pdf

19. Fosamprenavir. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000534/WC500035345.pdf
20. Indinavir. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000128/WC500035730.pdf
21. Maraviroc. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000811/WC500022190.pdf
22. Nelfinavir. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000164/WC500050679.pdf
23. Nevirapina. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000183/WC500051481.pdf
24. Raltegravir. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000860/WC500037405.pdf
25. Rilpivirina. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002264/WC500118874.pdf
26. Ritonavir. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000127/WC500028728.pdf
27. Saquinavir. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000113/WC500035084.pdf
28. Tipranavir. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000631/WC500025936.pdf
29. Zidovudina. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=70768&formato=pdf&formulario=FICHAS&file=ficha.pdf>
30. Abacavir/Lamivudina. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000581/WC500043730.pdf
31. Abacavir/Lamivudina/ Zidovudina. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000338/WC500043448.pdf
32. Lopinavir/ritonavir. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000368/WC500039043.pdf
33. Zidovudina/Lamivudina. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=75770&formato=pdf&formulario=FICHAS&file=ficha.pdf>
34. Tenofovir/Emtricitabina. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000594/WC500043718.pdf
35. Tenofovir/Emtricitabina/Efavirenz. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000797/WC500028102.pdf
36. Tenofovir/Emtricitabina/Rilpivirina. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002312/WC500118802.pdf
37. Lamivudina. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=75887&formato=pdf&formulario=FICHAS&file=ficha.pdf>
38. Tenofovir. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000419/WC500051737.pdf
39. Adefovir. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000485/WC500048079.pdf
40. Entecavir. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000623/WC500051984.pdf
41. Telbivudina. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000713/WC500049337.pdf
42. Boceprevir. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002332/WC500109786.pdf
43. Telaprevir. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002313/WC500115529.pdf
44. Ribavirina. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=73658&formato=pdf&formulario=FICHAS&file=ficha.pdf>
45. Nyberg CR, Patterson BY, Williams MM. When patients cannot take pills: Antiretroviral drug formulation form managing adult HIV infection. *Top Antivir Med.* 2011;19:126-31.
46. Strader DB. Coinfection with HIV and Hepatitis C Virus in Injection Drug Users and Minority Populations. *Clin Infect Dis.* 2005;41 Supl. 1:S7-13.
47. Benhamou Y. Antiretroviral Therapy and HIV/Hepatitis B Virus. *Clin Infect Dis.* 2004;38 Supl. 2:S98-103.
48. Rastegar DA, Knight AM, Monolakis JS. Antiretroviral medication errors among hospitalized patients with HIV infection. *Clin Infect Dis.* 2006;43:933-8.
49. Hidalgo FJ, Delgado E, Garcia Marco D, De Juana P, Bemejo T. Guía de administración de fármacos por sonda nasogástrica. *Farm Hosp.* 1995;19:251-8.
50. De Amuriza Chicharro N, Romero Jimenez RM, Valero Zanuy MA, Gomis Muñoz P, Herreros de Tejada A. Evaluación de las prácticas de administración de fármacos por sonda nasointestinal y enterostomía en pacientes hospitalizados. *Nutr Hosp.* 2012;27:879-88.

CASOS CLÍNICOS

Eltrombopag en trombocitopenia secundaria al tratamiento de la hepatitis C crónica: análisis de dos casos

Eltrombopag for the treatment of thrombocytopenia in patients with chronic hepatitis C: two case reports

Introducción

La trombocitopenia es un hallazgo frecuente en pacientes con infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC), definida como un descenso del recuento de plaquetas (RP) por debajo de 100×10^9 plaquetas/L. Se ha observado una relación entre infección por VHC y púrpura trombocitopénica inmune (PTI) y se estima que alrededor del 20% de los pacientes diagnosticados de PTI presentan serología positiva para el VHC^{1,2}. La trombocitopenia asociada a la hepatitis C crónica (HCC) puede ser debida a diversas causas, entre ellas la disminución de la producción de trombopoyetina hepática, la mielosupresión inducida por el VHC y el hiperesplenismo³⁻⁵. El tratamiento anti-VHC basado en interferon- α pegilado y ribavirina (pegIFN α + RBV), con la posible adición de un inhibidor de proteasa (telaprevir (TVR), boceprevir), ha demostrado efectos adversos hematológicos, entre ellos la trombocitopenia. En 2011, a raíz de los datos obtenidos en el ensayo de McHutchison et al. la FDA aprobó el uso de eltrombopag, factor de crecimiento de plaquetas que actúa como agonista del receptor de trombopoyetina, en trombocitopenia secundaria a HCC para pacientes tratados con pegIFN α + RBV⁶, aunque esta indicación no se encuentra aprobada en España. Analizamos dos casos clínicos de pacientes con HCC en tratamiento con triple terapia (RBV + pegIFN α + TVR) que presentaron trombocitopenia y fueron tratados con eltrombopag.

Caso 1

Varón de 43 años infectado por el VHC genotipo 1a y por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), con

fibrosis hepática grado F4 (cirrosis), FibroScan de 27 kPa y Child-Pugh grado A. En tratamiento para VIH desde febrero de 2010 (tenofovir + emtricitabina + raltegravir).

El paciente presentó RP por debajo de los niveles normales ($< 120 \times 10^9/L$) desde el diagnóstico de HCC (diciembre 2008). Previamente al inicio de la terapia antiviral para HCC el paciente presentaba trombocitopenia grado III (RP = $42 \times 10^9/L$), neutropenia grado III (Neutrófilos = $0,66 \times 10^9/L$) y valores de hemoglobina (Hb) dentro de la normalidad (Hb = 14,1 g/dL). La alanina-aminotransferasa (ALT) y aspartato-aminotransferasa (AST) presentaron valores dentro de la normalidad (35 y 36 UI/mL, respectivamente) y la gamma-glutamyl-transpeptidasa (GGT) se encontró ligeramente elevada (62 UI/mL). La carga viral del VHC (CV_{VHC}) fue de 180.000 copias/mL y la CV_{VIH} fue indetectable.

En marzo 2012 inició tratamiento para HCC con pegIFN- α 2a y RBV (180 mcg/semana y 1.000 mg/día, respectivamente) durante 11 semanas. En la semana 12, presentando RP de $26 \times 10^9/L$, se añadió TVR (750 mg/8horas). El RP disminuyó de manera progresiva hasta $16 \times 10^9/L$ en semana 14, momento en que se inició tratamiento con eltrombopag 50 mg/día y se redujo la dosis de pegIFN- α 2a a 135 mcg/semana. En las semanas 16 y 17 el RP continuaba por debajo de los valores normales ($14 \times 10^9/L$ y $13 \times 10^9/L$, respectivamente). En la semana 22 el RP remontó a $34 \times 10^9/L$ y se aumentó la dosis de eltrombopag a 75 mg/día, se modificó el tipo de IFN (de pegIFN- α 2a a pegIFN- α 2b) y su dosis (de 135 mcg a 80 mcg/semana), coincidiendo con el fin del tratamiento con TVR. Se redujo la dosis de eltrombopag a 50 mg/día en la semana 30 y en la semana 35 fue suspendido por presentar RP de $50 \times 10^9/L$. Al final del tratamiento (semana 48), el RP fue de 67×10^9 plaquetas/L con CV_{VHC} indetectable (< 15 copias/mL) desde la semana 15.

Caso 2

Mujer de 54 años infectada por el VHC genotipo 1a y por VIH con FibroScan de 28,4 kPa (cirrosis) y grado A Child-Pugh. En tratamiento antirretroviral desde agosto 2007 con tenofovir+emtricitabina+atazanavir/ritonavir.

Los RP mostraron valores dentro de la normalidad antes de iniciar tratamiento para la HCC. En febrero de 2008 fue tratada con pegIFN α + RBV durante 48 semanas, con resultado de respuesta parcial al tratamiento.

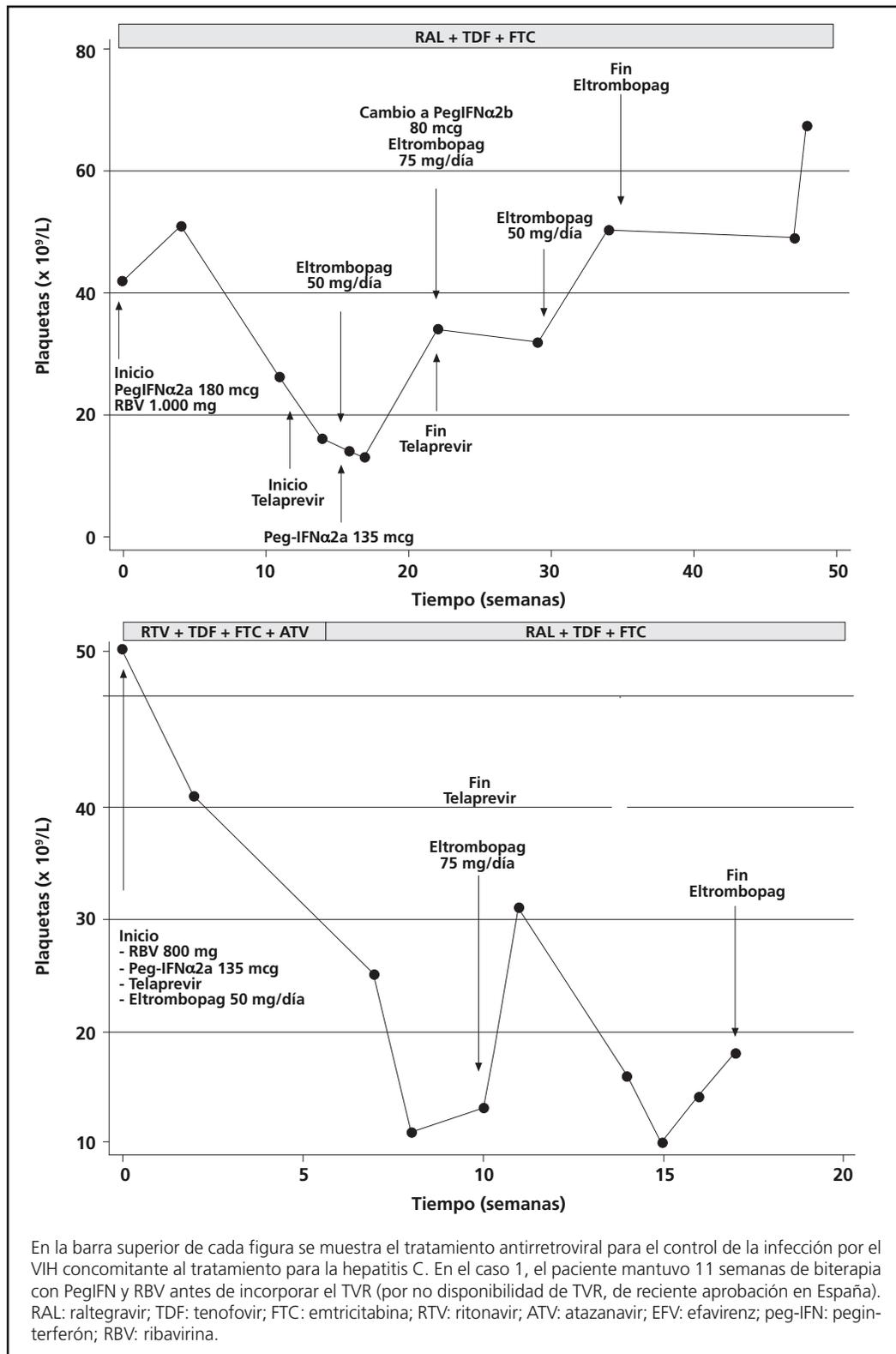


Figura 1. Evolución del recuento de plaquetas desde el inicio del tratamiento para la hepatitis C.

Durante el tratamiento se redujeron los RP hasta cifras de $51 \times 10^9/L$ (trombocitopenia grado II).

Antes de iniciar el segundo episodio de tratamiento para la HCC, la paciente presentaba valores de aminotransferasas normales (AST = 45 UI/mL; ALT = 45 UI/mL; GGT = 48 UI/mL), trombocitopenia grado II (54×10^9 pla-

quetas/L), hemoglobina y neutrófilos normales (Hb = 14,7 g/dL; Neutrófilos = $2,83 \times 10^9/L$). La CV_{VHC} basal fue de 10.900.000 copias/mL y la CV_{VIH} indetectable.

En septiembre 2012 inició tratamiento para HCC con pegIFN- α 2a + RBV + TVR (135 mcg/sem, 800 mg/día y 750 mg/8horas) y se cambió atazanavir/ritonavir por ral-

tegravir. De manera concomitante, y dada la trombocitopenia que manifestó durante el episodio previo de tratamiento, inició eltrombopag 50mg/día. En semana 10 de tratamiento presentó RP = $13 \times 10^9/L$, se suspendió TVR y se aumentó eltrombopag a 75 mg/día, continuando tratamiento con pegIFN- α 2a (135 mcg/semana) y RBV, cuya dosis se redujo a 400mg/día, además de su tratamiento antirretroviral habitual. En la semana 17 y por una pancitopenia generalizada (Hb = 9,1g/dL; Neutrófilos = $1 \times 10^9/L$; RP = $18 \times 10^9/L$), se suspendió pegIFN α + RBV y eltrombopag, pese a la adecuada respuesta al tratamiento ($CV_{VHC} < 15$ copias/mL desde semana 4 hasta semana 20).

Comentario

Ambos pacientes presentaron trombocitopenia grado II previa al inicio del tratamiento. Su manejo práctico se basa en el ajuste de la dosis de pegIFN α cuando el RP disminuye por debajo de $50 \times 10^9/L$ y en la suspensión del tratamiento cuando el RP $< 25 \times 10^9/L$. El caso 1 presentó RP $< 100 \times 10^9/L$ desde el diagnóstico de HCC. El caso 2 presentó RP $< 100 \times 10^9/L$ a partir del inicio del primer episodio de tratamiento para la HCC. Ambos desarrollaron trombocitopenia severa (grado III) en la primera semana de tratamiento con TVR. En ambos pacientes se inició eltrombopag, que en el caso 1 permitió finalizar con éxito el tratamiento de la HCC. La falta de respuesta en el caso 2 condicionó la suspensión prematura de todo el tratamiento.

La efectividad del tratamiento con eltrombopag puede estar condicionada por el mecanismo causante de la trombocitopenia. PegIFN α inhibe de manera directa la diferenciación de los megacariocitos hasta plaquetas mediada por trombopoyetina, bloqueando la cascada de fosforilación inducida por la activación del receptor TPO, mientras que el mecanismo por el cual TVR produce trombocitopenia es desconocido^{7,8}. Por ello, ante el efecto supresor de la medula ósea producido por PegIFN α cabe esperar baja respuesta a los agonistas del receptor de la trombopoyetina, como eltrombopag (probable mecanismo del caso 2). Sin embargo, en los pacientes en los que la trombocitopenia está asociada a la propia HCC, debida a una menor producción de trombopoyetina (probable mecanismo del caso 1), cabe

esperar mayor respuesta a este fármaco. Por tanto, la identificación del posible mecanismo por el que se produce la trombocitopenia, basada en la revisión del RP histórico y su comportamiento en tratamientos previos, puede predecir la respuesta al tratamiento con eltrombopag.

Bibliografía

- García-Suárez J, Burgaleta C, Hernanz N, Albarran F, Tobaruela P, Alvarez-Mon M. HCV-associated thrombocytopenia: Clinical characteristics and platelet response after recombinant alpha2b-interferon therapy. *Br J Haematol.* 2000;110:98-103.
- Sakuraya M, Murakami H, Uchiumi H, Hatsumi N, Akiba T, Yokohama A, et al. Steroid-refractory chronic idiopathic thrombocytopenic purpura associated with hepatitis C virus infection. *Eur J Haematol.* 2002;68:49-53.
- Peck-Radosavljevic M, Pidlich J, Sims P, Meng G, Zacherl J, Garg S, et al. Blunted thrombopoietin response to interferon alfa-induced thrombocytopenia during treatment for hepatitis C. *Hepatology.* 1998;28:1424-9.
- Adinolfi LE, Giordano MG, Andreana A, Tripodi MF, Utili R, Cesaro G, et al. Hepatic fibrosis plays a central role in the pathogenesis of thrombocytopenia in patients with chronic viral hepatitis. *Br J Haematol.* 2001;113:590-5.
- McCormick PA, Murphy KM. Splenomegaly, hypersplenism and coagulation abnormalities in liver disease. *Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2000;14:1009-31.
- McHutchison JG, Dusheiko G, Shiffman ML, Rodriguez-Torres M, Sigal S et al. Eltrombopag for Thrombocytopenia in Patients with Cirrhosis Associated with Hepatitis C. *N Engl J Med.* 2007;357:2227-36.
- Yamane A, Nakamura T, Suzuki H, Ito M, Ohnishi Y, et al. Interferon-alpha 2b-induced thrombocytopenia is caused by inhibition of platelet production but not proliferation and endomitosis in human megakaryocytes. *Blood.* 2008;112:542-50.
- Wang Q, Miyakawa Y, Fox N, Kaushansky K. Interferon-alpha directly represses megakaryopoiesis by inhibiting thrombopoietin-induced signaling through induction of SOCS-1. *Blood.* 2000;96:2093-9.

Beatriz Guglieri-Lopez¹, José Manuel Ventura-Cerdá¹, Jorge Carmena-Carmena² y Mónica Climente-Martí¹

¹ Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Doctor Peset. ² Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Doctor Peset.

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: guglieri_bea@gva.es (Beatriz Guglieri López).

Recibido el 3 de junio de 2013; aceptado el 19 de julio de 2013.
DOI: 10.7399/FH.2013.37.5.733

Toxicodermia por bendamustina: elaboración de un protocolo de desensibilización

Toxicodermia by bendamustine development of a desensitization protocol

Las toxicodermias o reacciones cutáneas adversas provocadas por medicamentos son dermatosis que pueden afectar a la piel, mucosas o anexos cutáneos por la administración de un medicamento ya sea por vía tópica, oral o parenteral. La frecuencia de dichas reacciones se basa habitualmente en reportes de casos y en estudios retrospectivos que únicamente permiten establecer una estimación, no existiendo por tanto datos epidemiológicos de su prevalencia.¹

Desde el punto de vista patogénico las toxicodermias pueden subdividirse en: reacciones inmunológicas (medidas por mecanismos de hipersensibilidad tipo I y IV) y no inmunológicas (sobredosificación, teratogenicidad, interacciones o acumulación).¹

Las manifestaciones cutáneas representan un 30% de las reacciones adversas a medicamentos, aunque sólo el 10% son debidas a verdaderos mecanismos alérgicos (inmunológicos).^{1,2}

Los principales factores predisponentes a dichas reacciones son el sexo femenino, la polimedicación, la obesidad, la predisposición genética, las enfermedades subyacentes (principalmente neoplasias), las infecciones virales (VIH, hepatitis y citomegalovirus), la exposición solar y la vía de administración.^{1,2}

En el tratamiento con bendamustina, las reacciones de hipersensibilidad (RHS) son reacciones adversas frecuentes (9-16% casos) que en ocasiones pueden dificultar la administración óptima del mismo. Los síntomas suelen ser leves e incluyen fiebre, escalofríos, prurito y erupciones cutáneas. Sin embargo, en los ensayos clínicos un 3% de los casos experimentaron RHS de grado 3 o superior a los que no se les volvió a aplicar el tratamiento.³⁻⁵

La combinación de Rituximab-Bendamustina es en la actualidad uno de los tratamientos estándar para pacientes con leucemia linfática crónica (LLC) en recaída o refractarios a tratamientos previos.^{6,7}

Los protocolos de desensibilización (PD) tienen el objetivo de alcanzar una tolerancia temporal al fármaco por parte del paciente, permitiendo así su administración. Consisten en la reintroducción gradual de pequeñas cantidades del fármaco causante de la RHS hasta alcanzar la dosis terapéutica total durante periodos de tiempo prolongados (4-12h).⁸

A continuación se describe un protocolo de desensibilización (PD) a bendamustina en paciente con reacción tóxica dérmica grave a dicho citostático.

Descripción del caso

Varón de 55 años diagnosticado en 2006 de LLC que recibió tratamiento inmunomodulador en 2008 con Rituximab-Ciclofosfamida-Fludarabina alcanzando respuesta parcial. En 2011 se evidenció progresión de enfermedad e inició tratamiento de segunda línea con Rituximab 375mg/m² día 1 del ciclo y Bendamustina 90 mg/m² días 1 y 2 cada 28 días. Transcurridas 4 horas de la administración del día 1 del segundo ciclo inmunomodulador, el paciente acudió a Urgencias presentando sensación distérmica, fiebre de 38°C y reacción urticariforme con prurito y eritema descamativo en más del 50% de la superficie corporal que persistió 15 días. Se decidió la realización de pruebas cutáneas con bendamustina ante la posibilidad de que se tratase de una reacción alérgica a dicho citostático. La solución madre utilizada fue bendamustina 2,5mg/ml, realizán-

dose diluciones 1/10, 1/100, 1/1000 y 1/10000 para administración intradérmica.

Dada la buena tolerancia previa al rituximab durante 6 ciclos, se asoció la reacción cutánea a la bendamustina. La toxicodermia fue clasificada de grado 4 según la Common Toxicity Criteria (versión 4.0)⁹ y notificada mediante la tarjeta amarilla al Sistema Español de Farmacovigilancia. Las pruebas cutáneas realizadas resultaron negativas para todas las diluciones. Sin embargo, tras la valoración del beneficio/riesgo entre la gravedad de la toxicodermia y el potencial beneficio del tratamiento con bendamustina, se decidió elaborar un PD para la administración de los siguientes ciclos de bendamustina.

El PD consistió en 12 etapas para la administración de la dosis total del fármaco (186,3mg). El protocolo consistió en ir aumentando de forma progresiva la velocidad de infusión y la concentración del fármaco, hasta alcanzar la dosis terapéutica total. Se prepararon 3 soluciones A, B, y C de las diluciones 1/100, 1/10 y 1/1 respectivamente. Cada una de las soluciones se utilizó durante cuatro pasos, incrementando la velocidad de infusión cada quince minutos, de manera que con cada paso se administraba el doble que en el paso anterior. En el último paso se mantuvo la velocidad constante hasta completar la administración de la dosis total definida. En la tabla 1 se resumen las soluciones y el esquema de administración del protocolo de desensibilización.

La administración se realizó en la planta de Hematología bajo supervisión médica, con una duración total de 5 horas y 37 minutos. El paciente recibió 6 ciclos de inmunomodulador con bendamustina mediante dicho PD con discreto prurito cutáneo pero sin complicaciones graves.

Comentario

La RHS fue clasificada como RHS no inmediata dado que transcurrió un tiempo de latencia de cuatro horas.

El diagnóstico de neoplasia hematológica, la polimedización y la presencia de anticuerpos anti-hepatitis B positivos presentados en el caso de nuestro paciente han sido definidos por algunos autores como factores predisponentes a padecer reacciones tóxicas dérmicas^{1,2}. Además, también se ha asociado una mayor incidencia de reacciones inmunológicas en el uso concomitante con rituximab, hecho que tuvo lugar en nuestro caso, aunque el paciente había recibido previamente 6 ciclos con rituximab con excelente tolerancia.³

Actualmente, no existen publicaciones acerca del empleo de pautas de desensibilización con bendamustina en pacientes con RHS previas, siendo la suspensión de la bendamustina y el cambio de tratamiento la actitud terapéutica usual.

El establecimiento de un PD por parte de los servicios de alergia, hematología y farmacia, permitió en este paciente la administración del tratamiento quimio-

terápico de primera elección de manera completa y segura.

Bibliografía

1. Ramírez Boscá A, Navarro Belmonte R, Molina Gil C. Toxicodermias. Erupciones cutáneas por fármacos. *Pediatr Integral*. 2004;8: 243-9.
 2. Campos-Fernández MM, Ponce-de-León-Rosales S, Archer-Dubon C, Orozco-Topete R. Incidence and risk factors for cutaneous adverse drug reactions in an intensive care unit. *Rev. Invest. Clín.* [online]. 2005 Dic [citado 2013 Jun 15];57: 770-74. Disponible en: HYPERLINK «http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-83762005000600002&lng=es»http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-83762005000600002&lng=es
 3. Alamdari HS, Pinter-Brown L, Cassarino DS, Hiu MW. Severe cutaneous interface drug eruption associated with bendamustine. *Dermatol Online J*. 2010;16:1.
 4. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios: Levact 2,5mg/ml: Ficha técnica [consultado 12 Mayo 2013]. Disponible en: HYPERLINK «<http://www.aemps.gob.es/cima/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=72571&formato=pdf&formulario=FICHAS&file=ficha.pd>»<http://www.aemps.gob.es/cima/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=72571&formato=pdf&formulario=FICHAS&file=ficha.pd>
 5. Gavini A, Gladys H, Telang, Adam J, Olszewski. Generalized purpuric drug exanthem with hemorrhagic plaques following bendamustine chemotherapy in a patient with B-prolymphocytic leukemia. *Int J Hematol*. 2012;95:311-4.
 6. Fischer K, Cramer P, Busch R, et al. Bendamustine combined with rituximab in patients with relapsed and/or refractory chronic lymphocytic leukemia: a multicenter phase II trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. *J Clin Oncol*. 2011;29:3559-66.
 7. Iannitto E, Morabito F, Mancuso S, et al. Bendamustine with or without rituximab in the treatment of relapsed chronic lymphocytic leukaemia: an Italian retrospective study. *Br J Haematol*. 2011;153: 351-7.
 8. Sangrador Pelluz C, Martínez García M, Pérez-Serrano Lainosa MD, Soler Company E. Protocolo de desensibilización a cisplatino. *Farm Hosp*. 2013;37:260-2.
 9. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.03 National Institutes of Health National Cancer Institute 2010 [consultado 12 Mayo 2013]. Disponible en: HYPERLINK «<http://ctep.cancer.gov/>»<http://ctep.cancer.gov/>
- C. Sangrador Pelluz¹, M. M. Luis Hidalgo², M. Martínez García³, M. D. Pérez-Serrano Lainosa¹ y E. Soler Company¹
- ¹Servicio de Farmacia. ²Servicio de Hematología. ³Servicio de Alergología. Hospital Arnau de Vilanova. Valencia. España.
- * Autor para correspondencia.
Correo electrónico: sangrador_cri@gva.es (Cristina Sangrador Pelluz).
- Recibido el 27 de junio de 2013; aceptado el 26 de julio de 2013.
DOI: 10.7399/FH.2013.37.5.703

CARTAS AL DIRECTOR

El legado de McHutchison y la adherencia en la hepatitis C

McHutchison's legacy and adherence in hepatitis C

Sr. Director:

Una adherencia o cumplimiento inadecuado y la falta de persistencia al tratamiento prescrito con mucha probabilidad lleva a un fracaso terapéutico y por lo tanto a una mayor morbimortalidad, así como un aumento en el uso de recursos sanitarios.

Existe una falta de uniformidad tanto en la terminología, como en los métodos de medida utilizados, que hacen difícil la comparación de los resultados de los distintos estudios, así como la extrapolación de las conclusiones de los mismos. Esta dificultad es especialmente llamativa en el caso del tratamiento de la infección por el virus de la hepatitis C (VHC).

La adherencia de los pacientes, ha sido definida por la OMS¹ como el grado en el que el comportamiento del paciente coincide con las recomendaciones acordadas entre el profesional sanitario y el paciente.

La *International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR)*, *Medication Compliance and Persistence Workgroup*², define la adherencia o cumplimiento, como la medida en que el paciente toma la medicación tal y como le ha sido prescrita (dosis e intervalo posológico). Mientras que la persistencia hace referencia a la continuación del tratamiento en el periodo de tiempo prescrito, es decir la duración o número de días desde el inicio a la suspensión del tratamiento. Por lo tanto, la adherencia hace referencia a «cómo de bien» toma el paciente el tratamiento, mientras que la persistencia indica «cuánto tiempo» toma el tratamiento. Cuando se consideran ambos aspectos se entiende mejor el comportamiento del paciente en relación a la toma de medicamentos.

En los últimos años, la adherencia ha ido aumentando su importancia en el tratamiento de la hepatitis C, de forma que se han publicado muchos estudios que evalúan la adherencia³, pero curiosamente utilizan el término adherencia «a su manera». De hecho, en la revisión

de Weiss⁴, se indica que la adherencia en VHC es diferente a la de VIH. Mientras que en la primera hace referencia a la reducción de dosis debido a los efectos adversos y a la suspensión precoz del tratamiento; en el VIH y en el resto de las patologías, la medida de la adherencia considera las dosis omitidas por el paciente.

Entonces, ¿por qué utilizan el término adherencia cuando no miden la adherencia? Esta confusión tiene su origen en el estudio de McHutchison⁵ de 2002, ampliamente citado por todos los estudios posteriores sobre adherencia en VHC. El objetivo principal de este estudio fue evaluar el efecto de la adherencia a la terapia combinada (interferón α - 2b o peginterferon α - 2b más ribavirina (RBV)) en la respuesta virológica sostenida (RVS). En realidad lo que calcularon fue la cantidad de fármaco administrado, considerando la cantidad de fármaco dispensado y devuelto por el paciente, así como el diario del paciente.

En este artículo se establece la famosa «regla 80/80/80». Se justificó la selección del corte del 80%, considerando que era un umbral de adherencia ampliamente utilizado en el VIH y en otras patologías crónicas. Se dividió a los pacientes en aquellos que cumplían la regla 80/80/80, que suponía recibir una dosis de RBV mayor o igual al 80% y una dosis de interferón también mayor o igual al 80% de las dosis teóricas; además de haber sido tratados al menos el 80% de la duración estimada del tratamiento. En cambio, el subgrupo de pacientes <80/<80/80, tomaron menos del 80% de la dosis de la RBV y/o el interferón, pero la duración del tratamiento también debía ser mayor del 80%. En ambos grupos el punto de corte de persistencia fue del 80%, de forma que, los pacientes que no completaron al menos el 80% de la duración del tratamiento fueron excluidos del estudio.

En dicho estudio, la RVS fue mayor en los pacientes que cumplieron la regla 80/80/80, adherencia según los autores. La razón principal para no alcanzar la regla, en más del 75% de los pacientes, fueron los efectos adversos al tratamiento. En el resto de los pacientes (<25%) las razones fueron el abandono del consentimiento, la no asistencia a citas preestablecidas y la no adherencia en ausencia de efectos adversos. Es decir, que el primer y segundo 80%, en realidad es una mezcla entre adherencia entendida como omisión de dosis, pero sobretodo la reducción de dosis por efectos adversos y el tercer 80%

hace referencia a la persistencia. Lo que realmente se midió en este estudio fue la tasa de exposición al tratamiento y no la adherencia del paciente propiamente dicha, aunque continuamente en todo el artículo utilizan la palabra adherencia para referirse a la exposición del tratamiento. Y aquí empezó la confusión.

Weiss en su revisión del 2009⁴ recomendaba utilizar el término «exposición al fármaco» para futuros estudios. Proponían una definición de «exposición al fármaco» que abarcaba tres conceptos: persistencia (duración del tratamiento), adherencia (porcentaje de las dosis prescritas) y reducción de dosis (porcentaje de dosis original o teórica administrada). Aun así, el artículo de McHutchison tiene tal peso que se siguen publicando estudios^{6, 7} que consideran la regla del 80/80/80 y/o un umbral de adherencia del 80%, cuando en realidad se trata de un umbral de exposición al tratamiento.

Actualmente no existe un estándar aceptado de lo que se considera una adherencia óptima en hepatitis, pero habitualmente se selecciona el 80% como corte para clasificar a los pacientes como adherentes o no, basando su justificación en el artículo de McHutchison. El estudio de Lo Re⁸ es de los pocos que justifican la elección de un corte del 85%, por encima del cual ven que la respuesta virológica se mantiene constante.

En la revisión publicada recientemente sobre la adherencia en VHC y hepatitis b³, vuelven a puntualizar el concepto correcto de la adherencia y excluyen aquellos estudios que consideran la adherencia como reducción de dosis, entre ellos el famoso estudio de McHutchison.

Espero que estas líneas contribuyan a corregir la confusión generada en relación a la adherencia en la VHC y sirva para entender qué es adherencia y qué no lo es.

Bibliografía

1. OMS: World Health Organization. Adherence to Long Term Therapies: Evidence for Action. Switzerland: WHO; 2003.
2. Cramer JA, Roy A, Burrell A, et al. Medication Compliance and Persistence: Terminology and Definitions. *Value Health*. 2008;11:44-7.
3. Lieveld FI, Van Vlerken LG, Siersema PD, Van Erpecum KJ. Patient adherence to antiviral treatment for chronic hepatitis B and C: a systematic review. *Ann Hepatol*. 2013;12:380-91.
4. Weiss JJ, Brau N, Stivala A, Fishbein D. Review article: adherence to medication for chronic hepatitis C- building on the model of human immunodeficiency virus antiretroviral adherence research. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009;30:14-27.
5. McHutchison JG, Manns M, Patel K, Poynard T, Lindsay KL, Trepo C, et al. International Hepatitis Interventional Therapy Group. Adherence to combination therapy enhances sustained response in genotype-1-infected patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. 2002;123:1061-9.
6. Alam I, Stainbrook T, Cecil B, Kistler KD. Enhanced adherence to HCV therapy with higher dose ribavirin formulation: final analyses from the ADHERE registry. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;32:535-42.
7. Mitra D, Davis KL, Beam C, Medjedovic J, Rustgi V. Treatment Patterns and Adherence among Patients with Chronic Hepatitis CVirus in a US Managed Care Population. *Value Heal*. 2010;13:479-86.
8. Lo Re V 3rd, Amorosa VK, Localio AR, O'Flynn R, Teal V, Dorey-Stein Z, et al. Adherence to hepatitis C virus therapy and early virologic outcomes. *Clin Infect Dis*. 2009;48:186-93.

Olatz Ibarra Barrueta

Servicio de Farmacia. Hospital de Galdakao-Usansolo. Galdakao. Vizcaya.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mariaolatz.ibarrabarrueta@osakidetza.net (Olatz Ibarra Barrueta).

Recibido el 28 de junio de 2013; aceptado el 22 de julio de 2013.
DOI: 10.7399/FH.2013.37.5.743

Oclusión arterial asociada a la interacción entre ritonavir y ergotamina en paciente VIH

Arterial occlusion associated with interaction between ritonavir and ergotamine in HIV patient

Sr. Director:

El ergotismo es un cuadro clínico de tipo isquémico consistente en una vasoconstricción intensa y generalizada, principalmente de las extremidades.

Actualmente, la causa fundamental se debe a la ingesta de fármacos que contienen derivados ergotamínicos, mediante intoxicación aguda o ingesta crónica. La intoxicación puede ser debida a la interacción entre la ergotamina y otros medicamentos que actúan inhibiendo su metabolismo hepático.¹ Este mecanismo tiene lugar mediante la inhibición del citocromo P450 (CYP450), aumentando las concentraciones séricas de la ergotamina hasta niveles tóxicos, incluso en dosis únicas.²

El propósito de la carta es comunicar un caso de ergotismo secundario a la asociación de un derivado ergotamínico y ritonavir.

Caso clínico

Mujer de 39 años con antecedentes de infección por el virus de inmunodeficiencia humana (HIV), en tratamiento con lopinavir potenciado con ritonavir (LPV/r, kaletra®) y maraviroc (MRV, celsentri®), que acudió a urgencias por presentar cefalea asociada a sono y fotofobia, sin otra sintomatología. En urgencias le pautaron paracetamol 1g y metoclopramida 10mg. A las pocas horas fue dada de alta por mejora de la sintomatología. Cuatro días más tarde, acudió de nuevo a urgencias refiriendo un cuadro consistente en parestesias en dedos de ambas manos y en miembro superior izquierdo (MSI), con sensación de pérdida de fuerza, frialdad intensa y cianosis de manos.

Reinterrogando a la paciente refiere, que por la cefalea, tomó dos comprimidos de hemicraneal® (paracetamol 300mg, cafeína 100mg, ergotamina 1mg) presentando mareo, sensación de inestabilidad, sudoración y vómitos.

En la exploración, se objetivó ausencia de pulsos en ambos miembros superiores (MMSS). En la analítica, el resultado del dímero-D (producto de degradación de la fibrina) se encontraba dentro de rango: 282,70ng/ml (0,0-500,0). Sin embargo, en la exploración mediante Eco-Doppler se objetivó en ambos MMSS un patrón de

obstrucción crónica, con abundante circulación colateral. Fue diagnosticada de isquemia arterial con componente vasoespástico en MMSS, trombosis de vasos arteriales y paresia en MSI probablemente precipitada por la interacción medicamentosa entre IP (ritonavir) y derivados ergotamínicos (hemicraneal®). Ingresó a cargo del Servicio de Cirugía Vascular donde se le suspendió el tratamiento antirretroviral (LPV/r + MRV) e inició anticoagulación con heparina de bajo peso molecular (HBPM) a dosis terapéuticas (enoxaparina 80mg s.c./24h), ácido acetilsalicílico 100mg (AAS), prednisona 30mg, nifedipino 10mg, alprostadilo 20mcg y analgesia.

Al día siguiente ingresó en la Unidad de Reanimación (REA) donde se le realizó fibrinólisis intraarterial con urokinasa.

A las 8h se objetivó una mejor perfusión distal en mano izquierda, con recuperación parcial de la movilidad y sensibilidad en la misma, y notable disminución del dolor.

Cinco días más tarde, la paciente fue dada de alta con un nuevo tratamiento antirretroviral: etravirina, lamivudina y raltegravir, además de terapia antiagregante-anticoagulante profiláctica (AAS 100mg/24h-enoxaparina 60mg/24h sc).

Discusión

En los últimos años, gracias a la introducción de los tratamientos antirretrovirales de gran actividad, se ha producido un cambio en el manejo de la enfermedad por el VIH, con una disminución de la morbimortalidad. Sin embargo, la mayoría de estos fármacos presentan un problema añadido, y es que debido a las múltiples interacciones entre sí y con otros medicamentos, fundamentalmente por su metabolismo, tienen un manejo complicado, pudiendo ocasionar importantes repercusiones clínicas.

Los inhibidores de la proteasa (IP) presentan el mayor riesgo de interactuar con otros medicamentos. Ritonavir (RTV), IP indicado para el tratamiento del VIH, se metaboliza a nivel hepático, presentando gran afinidad por el CYP450, y fundamentalmente por la isoenzima 3A4, siendo un potente inhibidor del mismo.³ Debido a los numerosos efectos adversos que tiene y a la potente inhibición que ejerce sobre el citocromo P450 y la glicoproteína-P en el intestino, a dosis bajas (100 ó 200mg) se utiliza como potenciador farmacocinético de otros IP aumentando sus concentraciones plasmáticas y facilitando la posología.⁴

La ergotamina es un derivado semisintético del cornezuelo de centeno, que se comporta como agonista parcial de los receptores- α , además de algunos subtipos de receptores de serotonina y dopamina. Debido a su efecto vasoconstrictor periférico del músculo liso de los vasos sanguíneos, se utiliza asociado a otros analgésicos

en el tratamiento de las crisis de migraña y cefaleas vasomotoras.^{1,2}

Un elevado número de medicamentos pueden interaccionar con los derivados ergotamínicos, siendo de especial importancia los que inhiben su metabolismo, debido a que producirán un incremento de su concentración hasta niveles tóxicos.⁵

La interacción entre ergotamina y RTV se debe a la unión reversible y competitiva entre ambos a la isoenzima 3A4 generando una elevación de las concentraciones plasmáticas de ergotamina hasta niveles tóxicos⁶ pudiendo ocasionar una vasoconstricción e isquemia cerebral y/o en extremidades potencialmente grave, incluso a dosis únicas. Las manifestaciones gastrointestinales (náuseas, vómitos), cerebrales (mareo, dolor de cabeza) y vasculares (parestias, frialdad, cianosis) son los síntomas más comunes del ergotismo.⁶

El manejo del ergotismo debe basarse en la suspensión de los fármacos implicados en la interacción y en el uso de fármacos vasodilatadores arteriales y anticoagulantes profilácticos.^{2,6}

Si bien la interacción está sobradamente documentada y aparece descrita en ficha técnica, los casos de ergotismo por la interacción ergotamina-RTV siguen observándose en la práctica clínica diaria.^{2,6,7}

Recientemente la EMA he emitido una nota restringiendo las indicaciones de uso de los derivados ergotamínicos debido a que el balance beneficio-riesgo de estos fármacos solo es favorable para algunas indicaciones muy concretas.⁸

Acle et al. reportaron tres casos de ergotismo secundarios a la asociación ergotamina-ritonavir. Los tres precisaron hospitalización. La suspensión de los fármacos implicados y la combinación de vasodilatadores arteriales y heparina resultó efectiva.²

En nuestro caso, el algoritmo de Karch-Lasagna, estableció como «probable» la relación entre el vasoespasmo y el uso conjunto de RTV con ergotamina, puesto que tras suspender el tratamiento antirretroviral e iniciar medidas vasodilatadoras y anticoagulantes se consiguió revertir completamente la isquemia arterial. Fue notificado a través del Programa de Notificación de la Tarjeta Amarilla al Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad de Madrid.

Por lo tanto resaltamos la importancia de evitar la administración concomitante entre ergotamina y RTV, así como el papel fundamental que puede y debe ejercer el farmacéutico hospitalario en informar y educar al paciente en los riesgos de la automedicación.

Bibliografía

1. Dilmé-Munoz JF, Barrero-Veiguela J, Yeste-Campos M, et al. Ergotismo: revisión de la bibliografía y presentación de casos. *Angiología*. 2005;55:311-21
2. Acle S, Roca F, Vacarezza M, Álvarez-Rocha A. [Ergotism secondary to ergotamine-ritonavir association. Report of three cases]. *Rev Med Chil*. 2011;139(12):1597-600.
3. Panel de expertos de GESIDA y Plan Nacional sobre el Sida. Documento de consenso de Gesida/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (actualización enero 2013, consultado el 28/03/2013). Disponible en: <http://www.gesida.seimc.org/pcientifica/fuentes/DcyRc/gesidadcyrc2011-Documentoconsenso-TAR-adulto-verimprimir.pdf>.
4. Zeldin RK, Petruschke RA. Pharmacological and therapeutic properties of ritonavir-boosted protease inhibitor therapy in HIV-infected patients. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2004; 53(1):4-9.
5. Dresser GK, Spence JD, Bailey DG. Pharmacokinetic-pharmacodynamic consequences and clinical relevance of cytochrome P450 3A4 inhibition. *Clin Pharmacokinet*. 2000;38(1):41-57.
6. Baldwin ZK, Ceraldi CC. Ergotism associated with HIV antiviral protease inhibitor therapy. *J Vasc Surg*. 2003;37(3):676-8.
7. Gallo C, de la Fuente B, García-Alcalde ML, Antuña A. [Ergotism in a patient treated with ritonavir and ergotamine]. *Med Clin (Barc)*. 2002;26;119(14):558-9.
8. Nota informativa 19/2013. Derivados ergóticos y riesgo de fibrosis y ergotismo: restricción de indicaciones. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. (Consultado el 10/07/2013). Disponible en: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2013/NI-MUH_FV_19-2013-ergoticos.htm

R. Collado Borrell, S. Sanz Márquez y M. Pérez Encinas

Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Fundación Alcorcón. Alcorcón. Madrid. España.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: rcolbor84@gmail.com (Roberto Collado Borrell).

Recibido el 18 de junio de 2013; aceptado el 15 de julio de 2013.

DOI: 10.7399/FH.2013.37.5.735

Ponatinib: nueva alternativa para el tratamiento de la leucemia mieloide crónica resistente

Ponatinib: new option for the treatment of resistant chronic myeloid leukemia

Introducción

La leucemia mieloide crónica (LMC) es una neoplasia mieloproliferativa crónica cuya principal característica es la presencia de una traslocación recíproca entre los cromosomas 9 y 22 denominada cromosoma Philadelphia (Ph) y cuyo producto es un reordenamiento molecular denominado gen BCR-ABL. Este gen de fusión codifica una proteína con actividad tirosina-cinasa aumentada, que da lugar a la activación de diferentes vías de transducción de señales involucradas en la transformación leucémica, proliferación celular y apoptosis.

La LMC puede presentar 3 fases en su evolución: fase crónica (FC), fase acelerada (FA) y crisis blástica (CB). En la mayoría de los casos, los pacientes se encuentran, al diagnóstico, en FC, hasta un 45% puede evolucionar a FA y menos del 5% se presenta al diagnóstico como CB. La introducción de los inhibidores de la tirosina-cinasa revolucionó el tratamiento de la LMC, ya que hasta ese momento, las opciones terapéuticas eran agentes como busulfán, hidroxiurea, interferon alfa sólo o combinado y el trasplante de progenitores hematopoyéticos. El imatinib (Glivec®) fue el primer fármaco con una diana terapéutica específica, el gen BCR-ABL, presente en la LMC y la leucemia linfocítica aguda (LLA) Philadelphia positiva (Ph+). A pesar de los óptimos resultados obtenidos, existe un grupo de pacientes en los que no se puede emplear imatinib, bien por intolerancia, aparición de respuestas subóptimas o resistencia al fármaco. Las opciones existentes en caso de resistencia a imatinib son los inhibidores de la tirosina-cinasa de segunda generación: dasatinib (Sprycel®) y nilotinib (Tasigna®), el trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) o incluir a los pacientes en ensayos clínicos con nuevos fármacos. Por tanto, es fundamental la detección de pacientes resistentes para optimizar el tratamiento.

Ponatinib (AP24534) es un inhibidor múltiple de la tirosina-cinasa BCR-ABL que ha demostrado resultados prometedores en pacientes resistentes, incluidos los que presentan la mutación T315I, responsable de la resistencia a todos los inhibidores de la tirosina-cinasa empleados hasta el momento. La pauta posológica recomendada es de 45mg una vez al día administrados por vía oral.

En el ensayo clínico pivotal PACE, las tasas de respuesta citogenética y hematológica con ponatinib variaron dependiendo del subtipo de enfermedad: 49% (LMC-FC respuesta citogenética mayor), 67% (LMC-FA respuesta hematológica mayor) y 37% (LMC-CB y LLA Ph+ respuesta hematológica mayor). Las reacciones adversas observadas con más frecuencia durante el desarrollo clínico fueron trombocitopenia (33%), rash (33%) y piel seca (26%).

A continuación, se presenta el caso de una paciente diagnosticada de LMC que logró remisión tras el tratamiento con ponatinib.

Descripción del caso

Mujer de 60 años diagnosticada en enero de 2010 de LMC BCR-ABL positivo. Desde el diagnóstico hasta abril de 2011 recibió tratamiento con imatinib 400mg/día con aceptable tolerancia (síntomas moderados de cansancio, dolor, quemazón e hinchazón en piernas, edemas en párpados y aparición de lesiones blanquecinas en lecho ungueal) y respuesta hematológica muy rápida observándose normalización del hemograma en una semana. En abril de 2011, ante la progresión de la señal molecular y la adquisición de la mutación Y253F en sangre periférica (SP) y médula ósea (MO), se sustituyó imatinib por dasatinib 100mg/día. La mutación Y253F confiere resistencia a imatinib, sensibilidad intermedia a nilotinib y sensibilidad a dasatinib. La paciente presentó buena tolerancia clínica durante el tratamiento con dasatinib, excepto por la aparición de un cuadro de tos persistente y astenia, alcanzando respuesta molecular mayor.

Durante el tratamiento con dasatinib, la paciente desarrolló pancitopenia con infiltración blástica de la MO, realizándose el diagnóstico de crisis blástica linfocítica y detectándose la mutación T315I en el dominio ABL cinasa.

Una vez alcanzada remisión morfológica del cuadro de crisis blástica tras la administración de quimioterapia de inducción con vincristina, daunorrubicina, esteroides y profilaxis intratecal y dada la exposición previa a imatinib y dasatinib, el Servicio de Hematología decide iniciar tratamiento con **ponatinib** en septiembre de 2012. Inicialmente la dosis administrada fue de 45mg día, que tuvo que ser disminuida a 30mg al día por intolerancia clínica, fundamentalmente dolor osteomuscular, astenia y elevación de tensión arterial, que obligó al ajuste del tratamiento antihipertensivo.

Actualmente, la paciente mantiene la respuesta hematológica y molecular completa con aceptable tolerancia. Ha sido valorada recientemente en la consulta de pretrasplante del Servicio de Hematología para posibilidad de consolidación con TPH alogénico de donante no emparentado, ya que no dispone de hermano HLA compatible.

Discusión

Ponatinib fue designado como medicamento huérfano el 2 de febrero de 2010 y aprobado por la FDA el 14 de diciembre de 2012 para el tratamiento de la LMC resistente a otras terapias y de la LLA Ph+. Cuando el Servicio de Hematología solicitó el fármaco, se encontraba en fase de investigación (fase II) y su adquisición se tramitó como uso compasivo. Fue suministrado de forma gratuita a través de un intermediario europeo, con la autorización previa del laboratorio. Para su conformidad se rellenó un formulario en el que se solicitaban datos clínicos de la paciente y en concreto la presencia de la mutación T315I, requisito indispensable para su aprobación. Posteriormente en cada nuevo suministro de medicación, desde el Servicio de Hematología se cumplimentó un informe relativo al seguimiento de la eficacia y de los efectos adversos.

En marzo de 2013, Ponatinib se evaluó por la Agencia Española de medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), que adoptó una opinión técnica positiva sobre la solicitud de autorización de comercialización para dos indicaciones:

- LMC en fase crónica, acelerada o blástica que sean resistentes a dasatinib o nilotinib; que sean intolerantes a dasatinib o nilotinib y para quienes no sea apropiado el tratamiento posterior con imatinib desde el punto de vista clínico; o tengan la mutación T315I.
- LLA Ph+ que sean resistentes a dasatinib; que sean intolerantes a dasatinib y para quienes no sea apropiado el tratamiento posterior con imatinib desde el punto de vista clínico; o tengan la mutación T315I.

Ponatinib es una alternativa terapéutica eficaz que ha permitido a nuestra paciente alcanzar la respuesta hematológica y molecular adecuada hasta someterse a TPH.

Reconocimiento de cualquier beca o soporte económico

Ninguno.

Conflictos de intereses

Ninguno.

Agradecimientos

Jorge Sánchez-Calero Guilarte. Servicio de Hematología. Hospital Universitario de Móstoles (Madrid).

Bibliografía

1. Cortes, et al. PACE: a pivotal phase II trial of ponatinib in patients with CML and Ph+ ALL resistant or intolerant to dasatinib or nilotinib, or with the T315I mutation. *J Clin Oncol*. 2012;30 (abstr. 6503).
2. European Society for Medical Oncology. Chronic myeloid leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2012;23 (Supl. 7):vii72-7.
3. Eiring, et al. Advances in the treatment of chronic myeloid leukaemia. *BMC Medicine*. 2011;9:99.
4. O'Hare, et al. Targeting the BCR-ABL signalling pathway in therapy-resistant Philadelphia chromosome-positive leukaemia. *Clin Cancer Res*. 2011 January 15;17(2).
5. Talpaz M, et al. Phase I trial of AP24534 in patients with refractory chronic myeloid leukaemia (CML) and hematologic malignancies. *J Clin Oncol*. 2010;28:4905.

Cristina Camañas-Troyano¹, Cristina Calderón-Acedos², María del Carmen Moriel-Sánchez² y María Segura-Bedmar³

Servicio de Farmacia. Hospital Universitario de Móstoles. Móstoles. Madrid. ¹ Farmacéutico Especialista en Farmacia Hospitalaria. ² Farmacéutico Adjunto. ³ Farmacéutico Adjunto. Responsable del Servicio de Farmacia.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: cristina.camanas@gmail.com
(Cristina Camañas Troyano).

Recibido el 4 de julio de 2013; aceptado el 30 de julio de 2013.
DOI: 10.7399/FH.2013.37.5.759